I870358

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I870358 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：108133764 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *A61P1/16 (2006.01)*
A61K31/713 (2006.01) *A61K31/7115 (2006.01)*

(30)優先權：2018/09/19 美國 62/733,320
2018/11/30 美國 62/773,707
2019/08/22 美國 62/890,220

(71)申請人：美商愛羅海德製藥公司 (美國) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：李 LI, ZHEN (US) ；朱銳 ZHU, RUI (CN) ；摩拉斯 尚恩 A MORALES, SHAWN A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2018/044350A1 WO 2018/136758A1

審查人員：王顗棣

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：11 共 302 頁

(54)名稱

用於抑制 17β-HSD 第 13 型(HSD17B13)表現之 RNAi 藥劑、其組合物及使用方法

(57)摘要

本發明係關於能夠抑制 17β-羥基類固醇去氫酶第 13 型(HSD17B13 或 17β-HSD13)基因表現之 RNAi 藥劑，例如雙鏈 RNAi 藥劑。亦揭示包含 HSD17B13 RNAi 藥劑之醫藥組合物及其使用方法。本文所揭示之該等 HSD17B13 RNAi 藥劑可偶聯至靶向配體以促進遞送至包含肝細胞在內之細胞。在活體內遞送該等 HSD17B13 RNAi 藥劑可抑制 HSD17B13 基因表現。該等 RNAi 藥劑可用於治療 HSD17B13 相關疾病及病症之方法中，該等疾病及病症包含非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝纖維化及酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)。

The present disclosure relates to RNAi agents,e.g., double stranded RNAi agents, able to inhibit 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 13 (HSD17B13 or 17β-HSD13) gene expression. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include HSD17B13 RNAi agents and methods of use thereof. The HSD17B13 RNAi agents disclosed herein may be conjugated to targeting ligands to facilitate the delivery to cells, including to hepatocytes. Delivery of the HSD17B13 RNAi agentsin vivoprovides for inhibition of HSD17B13 gene expression. The RNAi agents can be used in methods of treatment of HSD17B13-related diseases and disorders, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hepatic fibrosis, and alcoholic or non-alcoholic liver diseases, including cirrhosis.

指定代表圖：

AD06214



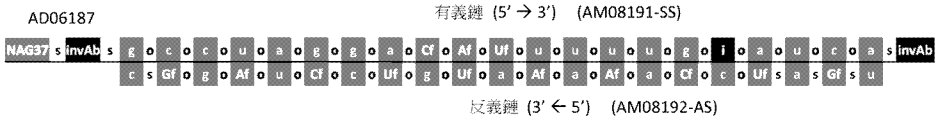
【圖11A】

AD06280



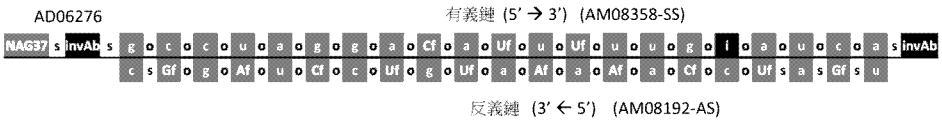
【圖11B】

AD06187



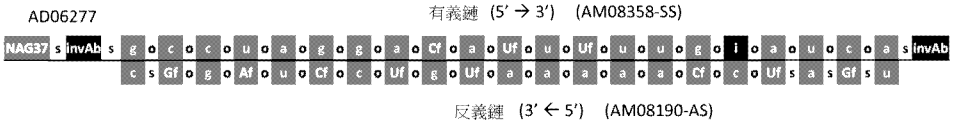
【圖11C】

AD06276



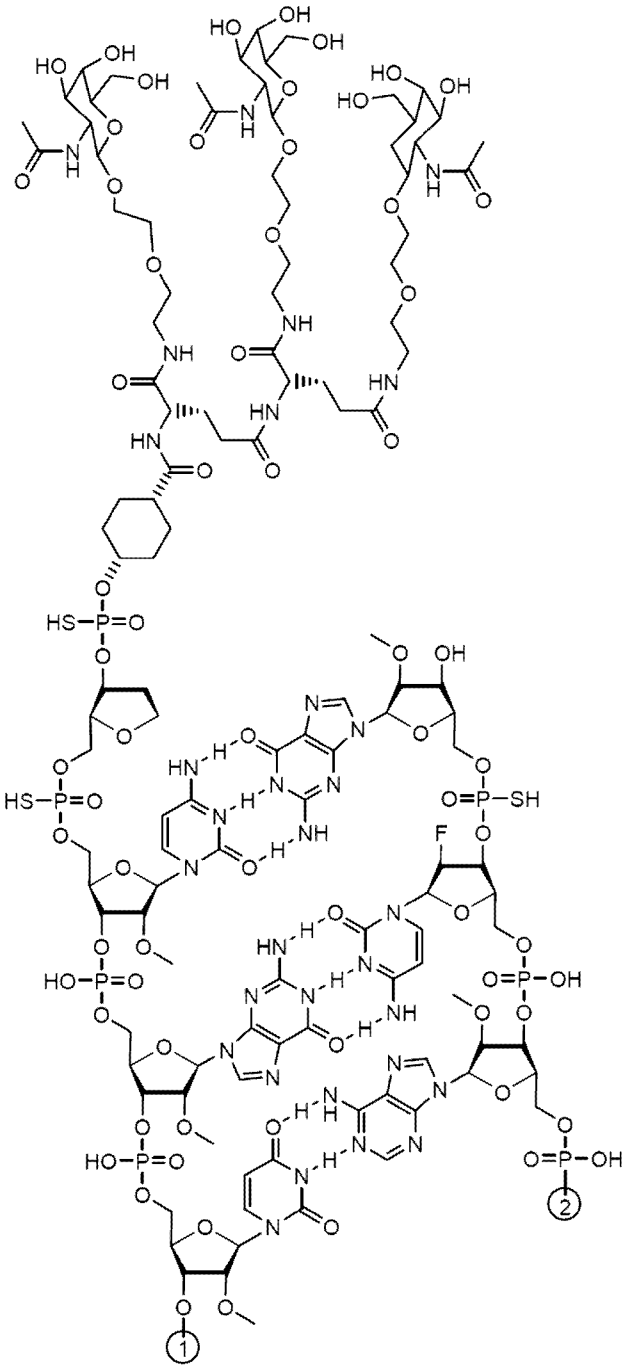
【圖11D】

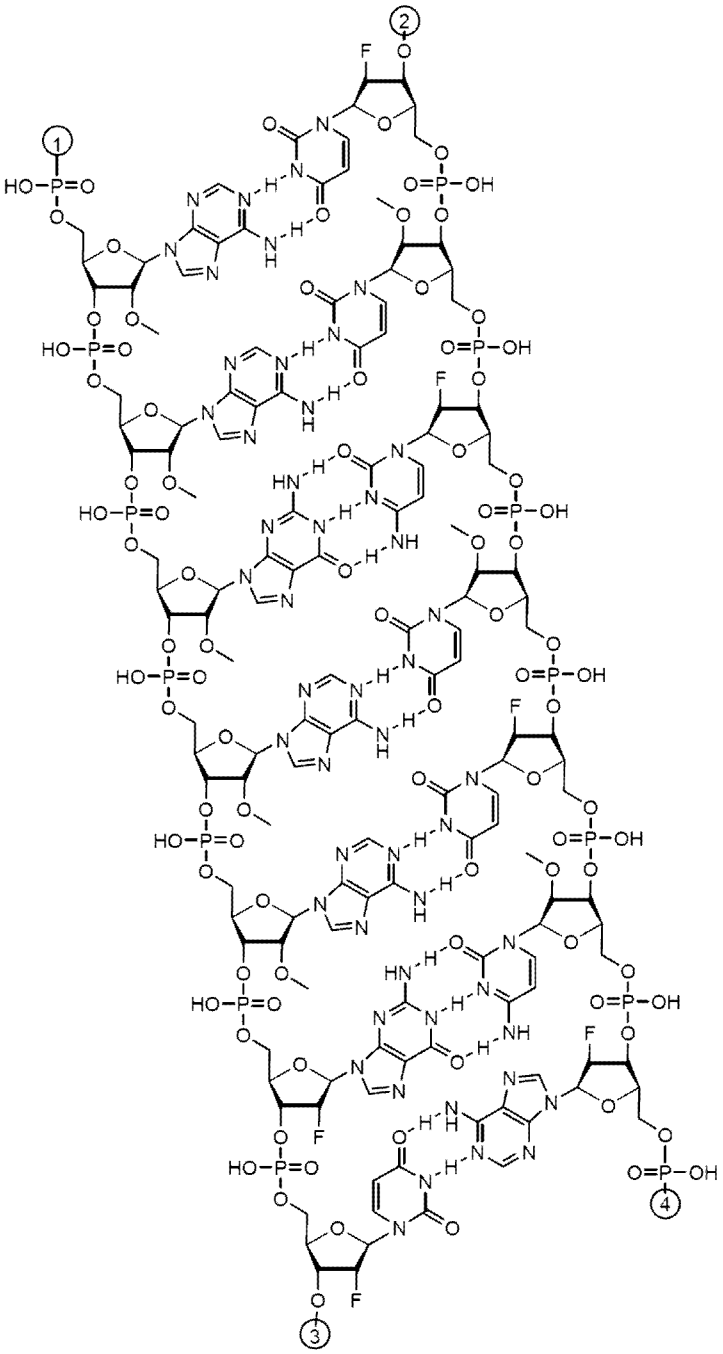
AD06277

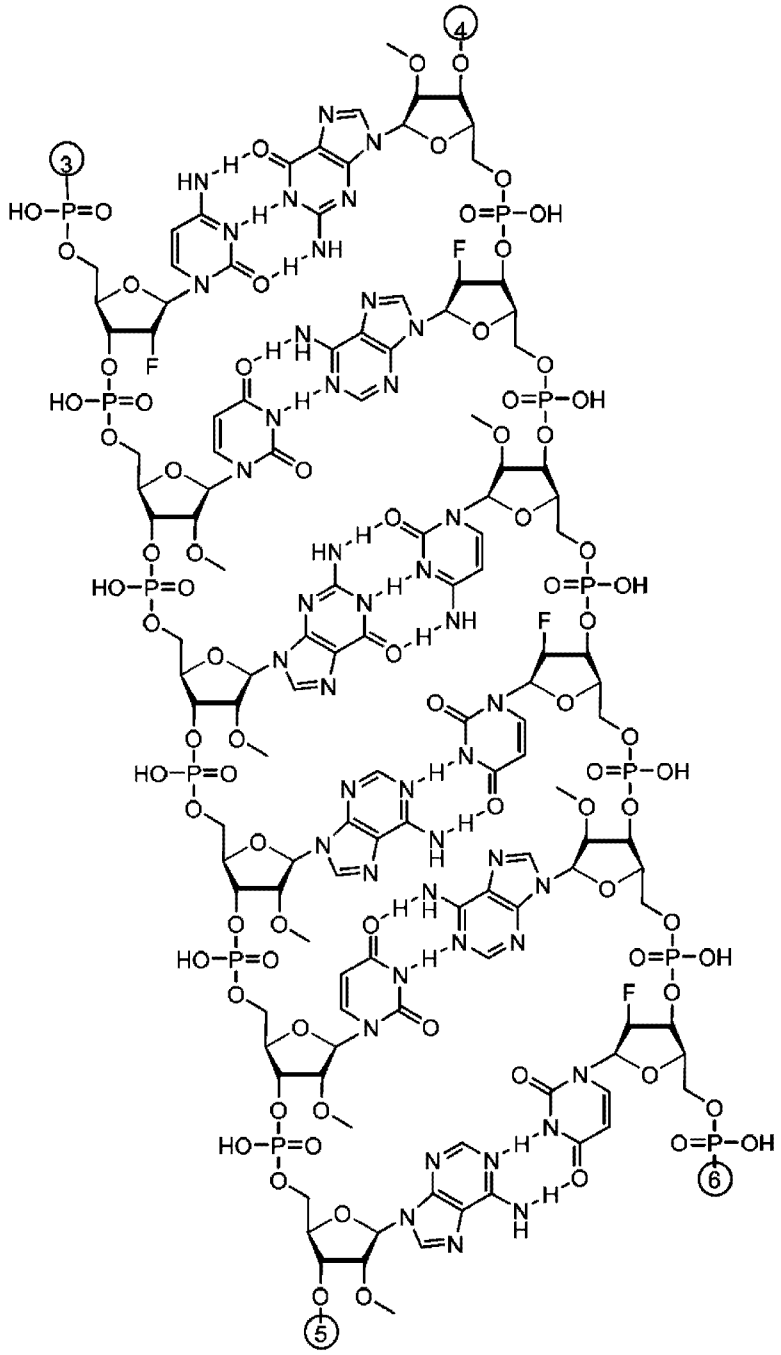


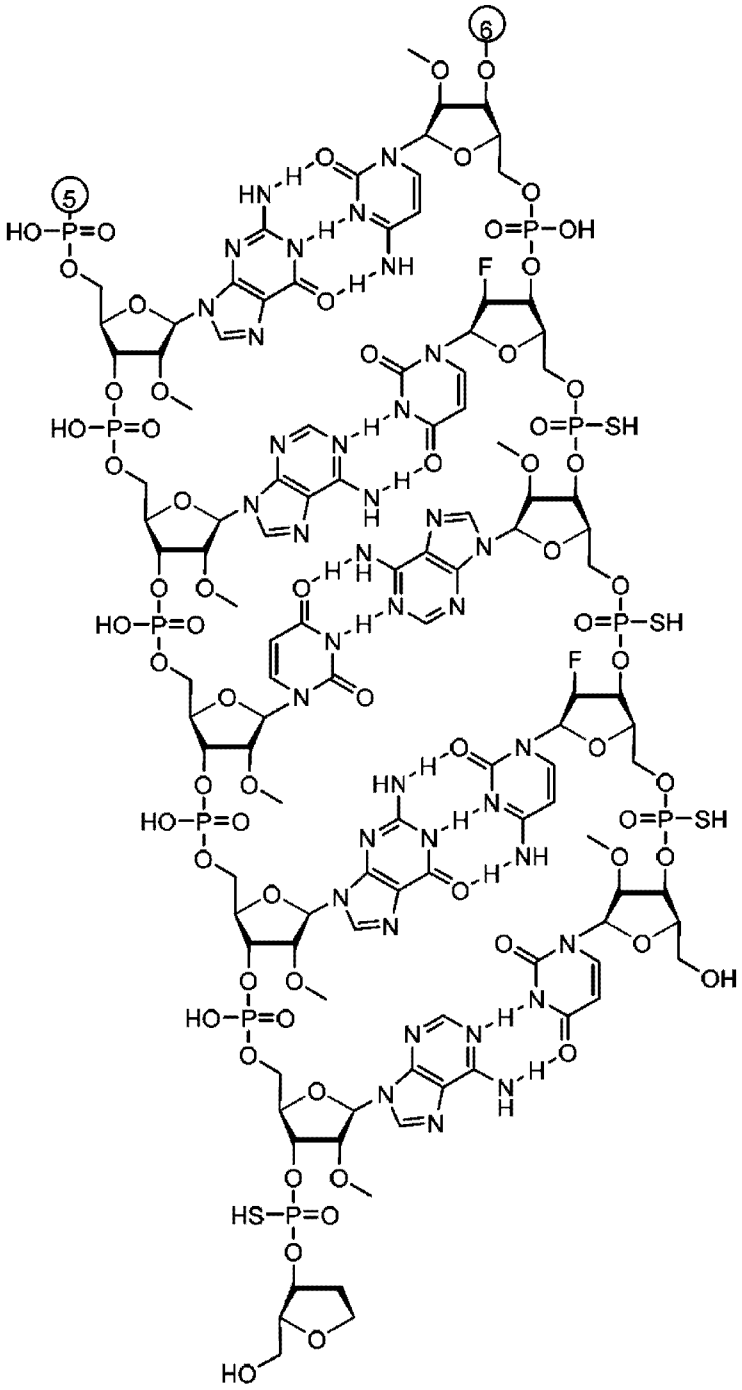
【圖11E】

特徵化學式：






4
3
HO–P=O
O=P–OH
F
HN
NH
N
O
H
5
6


6
5
HO–P=O
O=P–OH
F
O=P–SH
HS–P=O
OH
HO

公告本

I870358

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制17β-HSD第13型(HSD17B13)表現之RNAi藥劑、其組合物及使用方法

【英文發明名稱】

RNAI AGENTS FOR INHIBITING EXPRESSION OF 17BETA-HSD TYPE 13 (HSD17B13), COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF USE

【中文】

本發明係關於能夠抑制17β-羥基類固醇去氫酶第13型(HSD17B13或17β-HSD13)基因表現之RNAi藥劑，例如雙鏈RNAi藥劑。亦揭示包含HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物及其使用方法。本文所揭示之該等HSD17B13 RNAi藥劑可偶聯至靶向配體以促進遞送至包含肝細胞在內之細胞。在活體內遞送該等HSD17B13 RNAi藥劑可抑制HSD17B13基因表現。該等RNAi藥劑可用於治療HSD17B13相關疾病及病症之方法中，該等疾病及病症包含非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝纖維化及酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)。

【英文】

The present disclosure relates to RNAi agents, *e.g.*, double stranded RNAi agents, able to inhibit 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 13 (HSD17B13 or 17β-HSD13) gene expression. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include HSD17B13 RNAi agents and methods of use thereof. The HSD17B13 RNAi agents disclosed herein

may be conjugated to targeting ligands to facilitate the delivery to cells, including to hepatocytes. Delivery of the HSD17B13 RNAi agents *in vivo* provides for inhibition of HSD17B13 gene expression. The RNAi agents can be used in methods of treatment of HSD17B13-related diseases and disorders, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hepatic fibrosis, and alcoholic or non-alcoholic liver diseases, including cirrhosis.

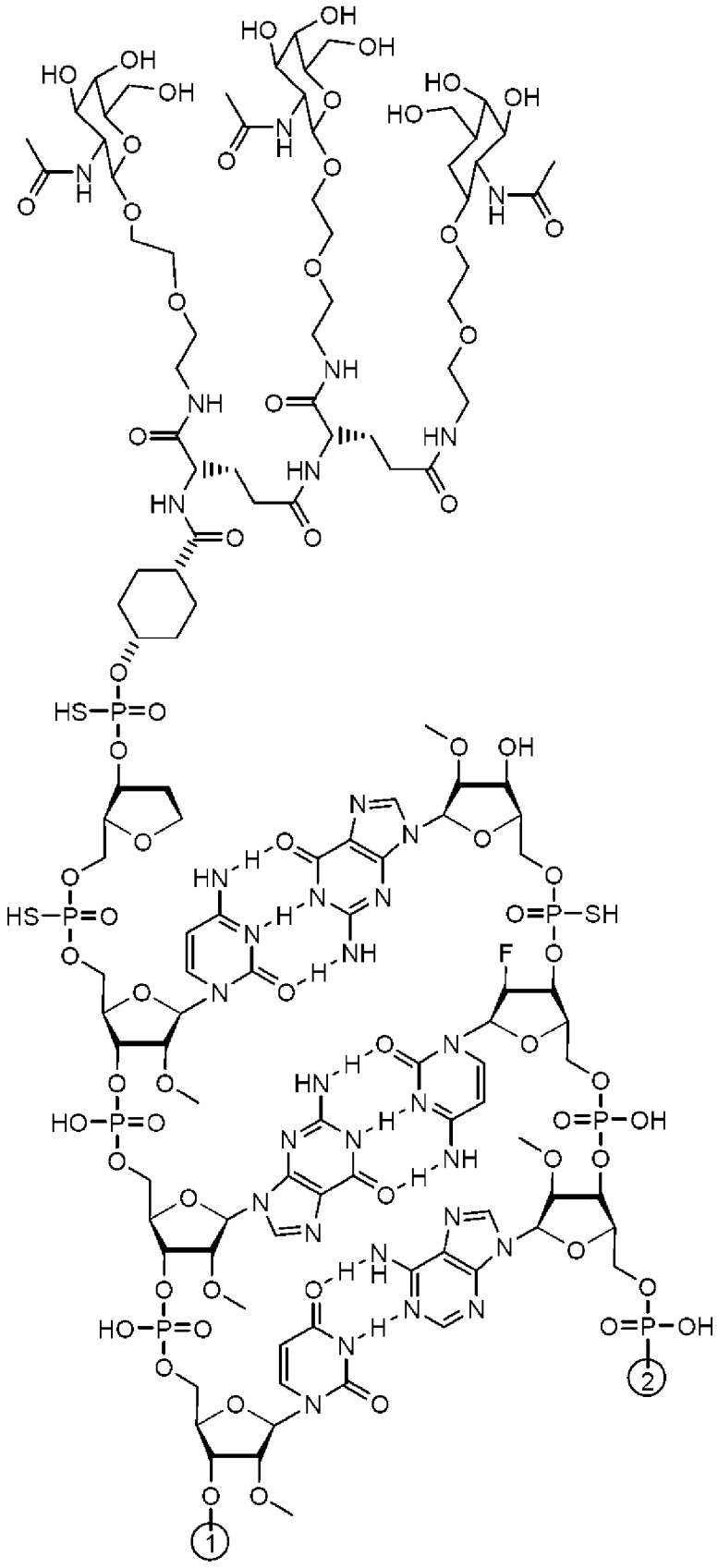
【指定代表圖】

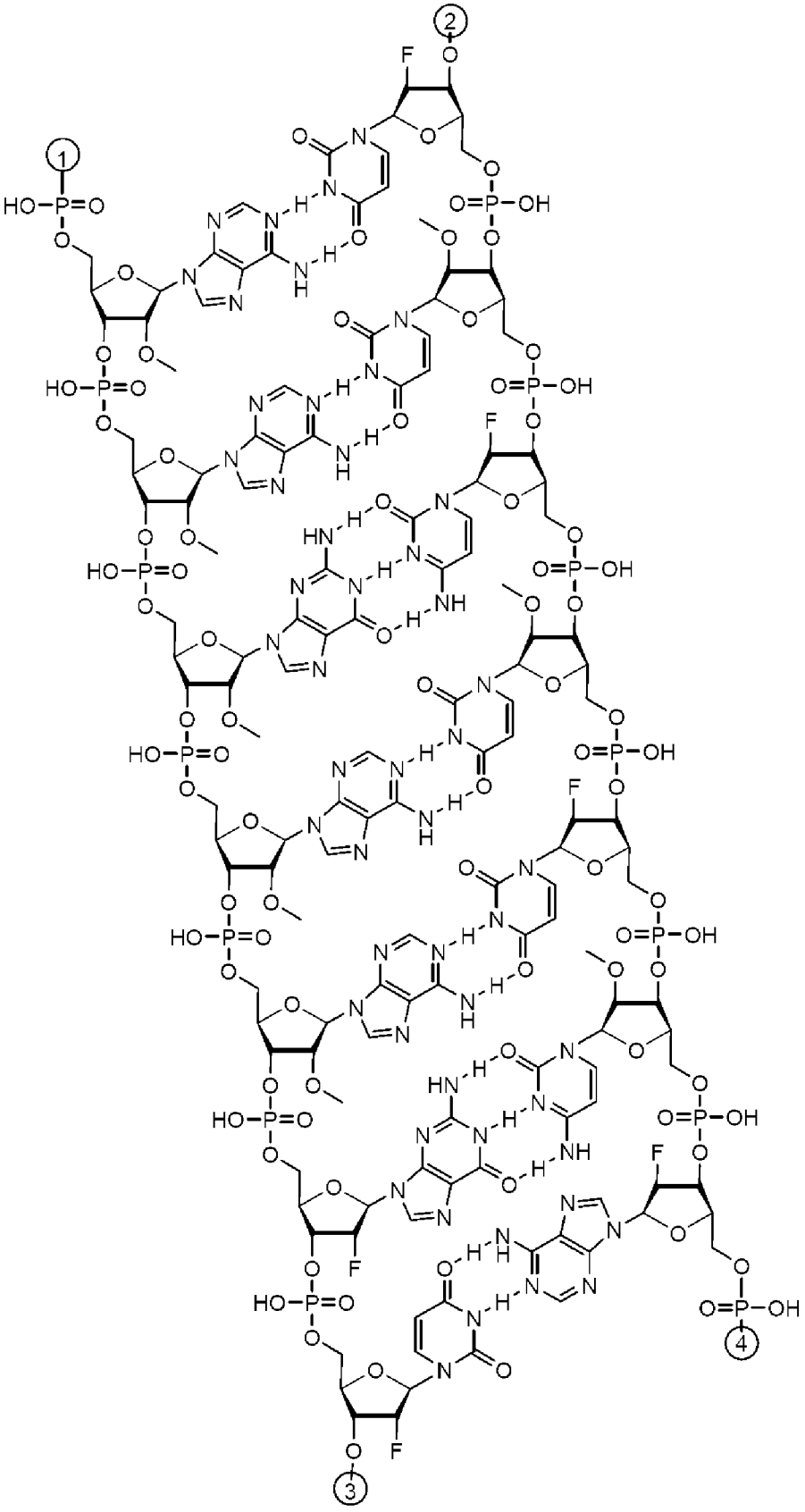
圖11A-E

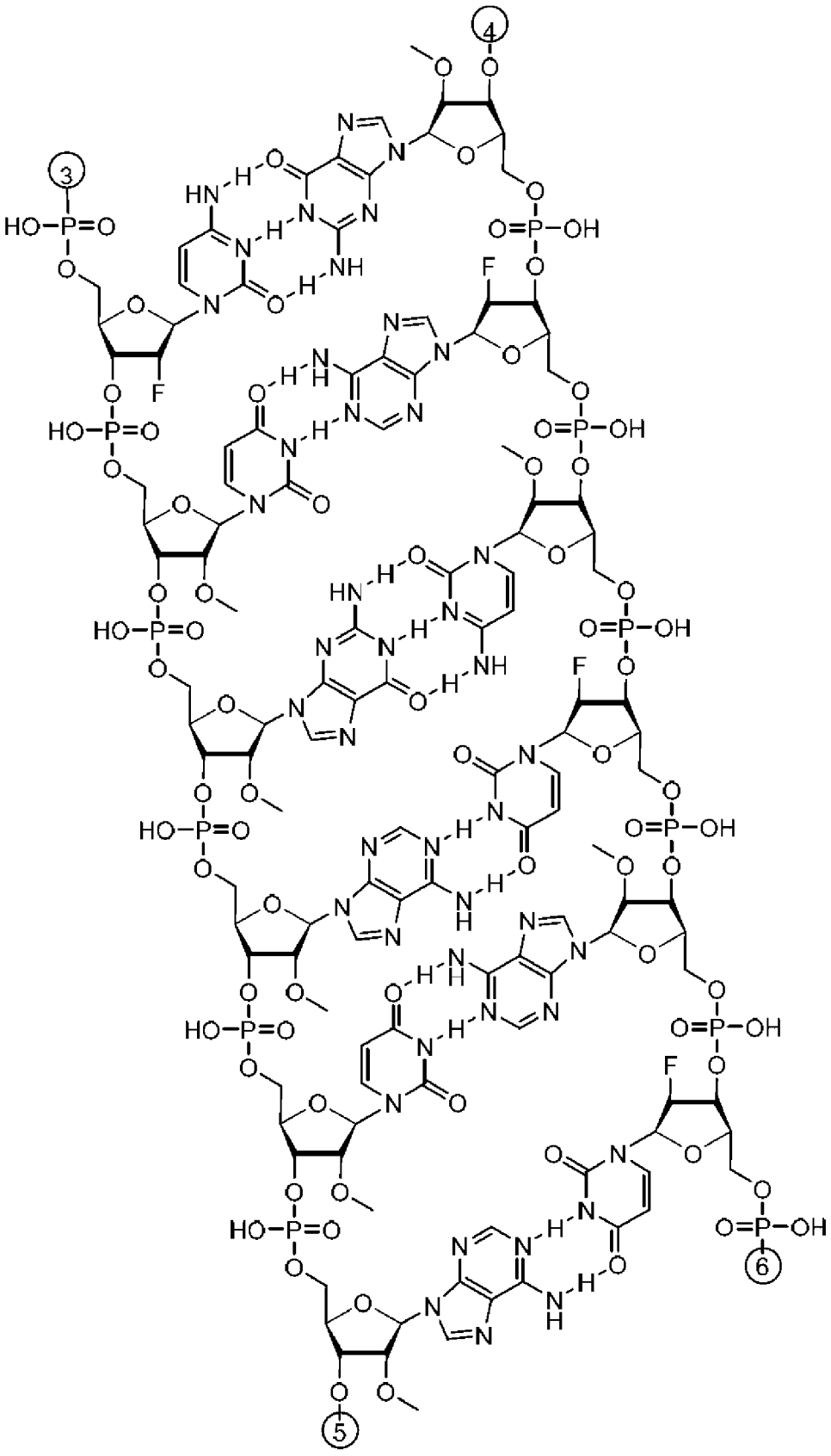
【代表圖之符號簡單說明】

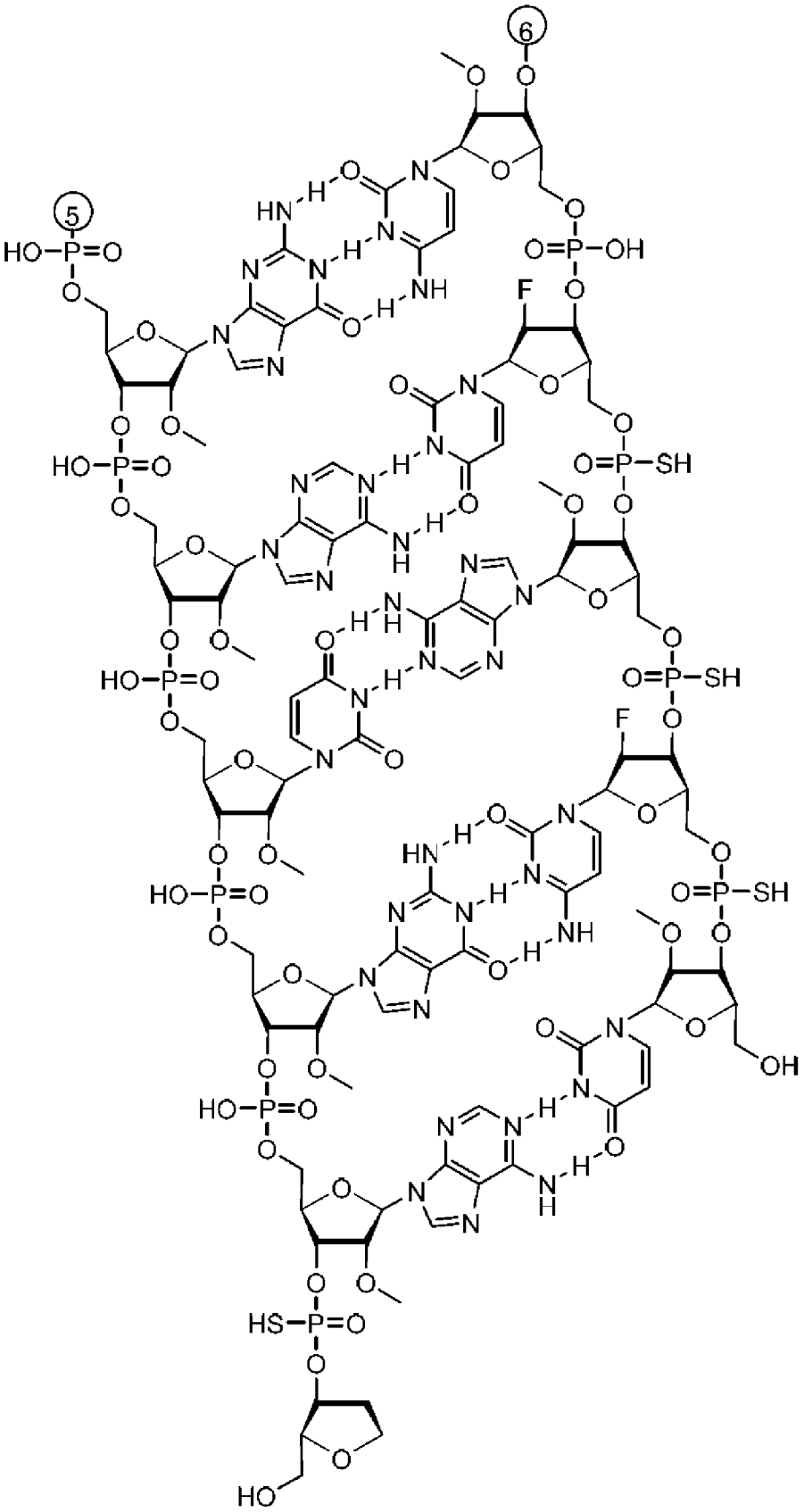
無

【特徵化學式】









【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制17β-HSD第13型(HSD17B13)表現之RNAi藥劑、其組合物及使用方法

【英文發明名稱】

RNAI AGENTS FOR INHIBITING EXPRESSION OF 17BETA-HSD TYPE 13 (HSD17B13), COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於抑制17β-羥基類固醇去氫酶第13型基因表現之RNA干擾(RNAi)藥劑(例如雙鏈RNAi藥劑)、包含17β-羥基類固醇去氫酶第13型RNAi藥劑之組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 肝脂滴蛋白17β-羥基類固醇去氫酶第13型(通稱為HSD17B13、17β-HSD13、HSD17β13、17β-HSD13、17β-HSD第13型或17B-HSD13)係17β-羥基類固醇去氫酶(17β-HSD)家族之成員。17β-HSD家族包括14種參與性激素、脂肪酸及膽汁酸之還原或氧化之酶。各個家族成員之間之組織分佈、亞細胞定位及催化偏好有所不同。17β-HSD家族展現不同受質特異性，包含關於類固醇、脂質及類視色素之特異性。

【0003】 17β-HSD13蛋白分佈於寬範圍之身體組織中且係由HSD17B13基因(或者稱為17β-HSD13基因)編碼。最高表現程度已知發現於肝中之肝細胞中，而低表現程度可檢測於卵巢、骨髓、腎、腦、肺、骨骼肌、膀胱及睪丸中。17β-HSD13之功能尚未完全理解，然而，一些17β-

HSD家族成員(包含17β-HSD-4、-7、-10及-12)已展示參與碳水化合物及脂肪酸之代謝。此表明，17β-HSD13亦可在脂質代謝路徑中發揮作用。已報導，17β-HSD13之肝上調已觀察於脂肪肝患者中，此證實了此酶在非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之發病機制中之作用。

【0004】 Wen Su等人先前將17β-HSD13鑑別為NAFLD患者中之脂滴(LD)相關蛋白，且報導，17β-HSD13係特異性定位於LD表面上之最豐富表現之LD蛋白之一。(Wen Su等人，*Comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty live disease,* 111 *PNAS* 11437-11442 (2014))。另外發現，患有NAFLD之患者及小鼠之肝中之17β-HSD13含量有所上調。過度表現導致LD之數量及大小有所增加，而HSD17B13之基因沉默則減弱經培養肝細胞中之油酸誘導性LD形成。17β-HSD13蛋白在C57BL/6小鼠中之肝過度表現已展示可顯著增加肝中之脂肪生成及三甘油酯(TG)含量，從而產生脂肪肝表型。

【0005】 其他涉及NAFLD及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之發病機制中之HSD17B13基因表現之證據提供於N.S. Abul-Husn等人，*A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease*, 378 N. Eng. J. Med. 1096-1106 (2018)中。此團體實施全基因體關聯研究，該研究揭示了與丙胺酸胺基轉移酶(ALT)及天門冬胺酸鹽胺基轉移酶(AST)之含量降低有關之HSD17B13剪接變體(rs72613567:TA)，從而指示脂肪肝患者中之肝損傷及發炎有所減輕。剪接變體產生功能蛋白之截短損失，從而表明HSD17B13通常生成可促進肝細胞損害之產物。

【0006】 NAFLD係重大世界性健康問題。NAFLD係涵蓋性術語，

其包括損傷及所得纖維化之嚴重程度有所不同之連續肝病狀。在該等病狀中，單獨之肝皮脂腺病(脂肪肝)通常稱為NAFL，且NASH通常定義為具有發炎及肝細胞損害之較嚴重過程(脂肪性肝炎)。通常，NASH伴有纖維化，其通常進展至肝硬化。僅患有NAFL之患者發生不良結果之風險較低，而存在NASH則增加了肝及非肝相關結果之風險。與NASH相關之不良肝結果包含肝衰竭、肝硬化及肝細胞癌。非肝相關不良結果通常與增加之心血管疾病及惡性腫瘤相關。

【0007】 在全世界，NAFLD之盛行率估計為約25%。在美國，NAFLD病例數預計自2015年之83.1百萬(約25%之群體)增長至2030年之100.9百萬。NASH預計佔該等病例之比例有所增加，自佔患有NAFLD之成人20%升至27%。此上升之疾病盛行率毋庸置疑將增加經濟負擔，同時需要肝移植之晚期肝病患者之數量有所增加且肝細胞癌顯著增加。與其他肝病之發生率相比，在患者變得肝硬化且實施常規癌症篩選之前，在NASH中出現較大百分比(約35-50%)之肝細胞癌病例。此通常產生大於具有其他病因者且較不適用於治癒性療法之腫瘤。

【0008】 酒精相關肝病(ARLD)亦流行於全世界且係指由長期過量飲酒引起之進展性肝病。存在ARLD之各種疾病狀態且包含酒精性脂肪肝(酒精性皮脂腺病)、酒精性肝炎及肝硬化。

【0009】 當前，尚未批準用於治療NASH或NAFLD或ARLD範圍內之其他疾病及病狀之藥理學藥劑。

【發明內容】

【0010】 需要能夠選擇性且有效抑制HSD17B13基因表現之新穎HSD17B13基因特異性RNA干擾(RNAi)藥劑(本文中亦稱為RNAi藥劑、

RNAi觸發劑或觸發劑)，例如雙鏈RNAi藥劑。另外，需要用於治療疾病(例如尤其係NAFLD、NASH、肝纖維化及酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化))之包含新穎HSD17B13特異性RNAi藥劑之組合物。

【0011】 一般而言，本發明描述新穎HSD17B13基因特異性RNAi藥劑、包含HSD17B13 RNAi藥劑之組合物及在活體外及/或在活體內使用本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑及包含HSD17B13 RNAi藥劑之組合物來抑制HSD17B13基因表現之方法。本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑可選擇性且有效地降低、抑制或沉默個體(例如人類或動物個體)中之HSD17B13基因表現。

【0012】 所闡述HSD17B13 RNAi藥劑可用於治療性治療(包含防治性及預防性治療)與NAFLD、NASH、肝纖維化及酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)有關之症狀及疾病之方法中。本文所揭示之方法包含使用業內已知之任何適宜方法(例如皮下注射或靜脈內投與)向個體(例如人類或動物個體)投與一或多種HSD17B13 RNAi藥劑。

【0013】 在一態樣中，本發明描述用於抑制HSD17B13基因表現之RNAi藥劑，其中RNAi藥劑包含有義鏈(亦稱為隨從鏈)及反義鏈(亦稱為引導鏈)。有義鏈及反義鏈可部分地、實質上或完全地彼此互補。本文所闡述之RNAi藥劑有義鏈及反義鏈之長度可各自長16至49個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈之長度獨立地為17至26個核苷酸。有義鏈及反義鏈可具有相同長度或不同長度。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈之長度獨立地為21至26個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈之長度獨立地為21至24個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈二者之長度皆為21個核苷酸。在一些實施例中，反義鏈之長度獨立地為18、

19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈之長度獨立地為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或49個核苷酸。在遞送至表現HSD17B13之細胞時，本文所闡述之RNAi藥劑會抑制一或多種HSD17B13基因之活體內或活體外表現。

【0014】本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑靶向人類HSD17B13基因(例如參見SEQ ID NO:1)。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑靶向HSD17B13基因中具有表1中所揭示任一序列之序列之部分。

【0015】可包含於本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑中之HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈及反義鏈之實例提供於表3及表4中。HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體之實例提供於表5中，且展示為連接至包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體之某些HSD17B13 RNAi藥劑之化學結構及示意圖繪示於圖1A至10D及圖11A至11E中。由本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈及反義鏈組成或包含於其中之19-核苷酸核心延伸序列的實例提供於表2中。

【0016】在另一態樣中，本發明描述將HSD17B13 RNAi藥劑在活體內遞送至個體(例如哺乳動物)中之肝細胞之方法。本文亦闡述用於該等方法中之組合物。

【0017】可使用業內已知之任一寡核苷酸遞送技術將一或多種HSD17B13 RNAi藥劑遞送至靶細胞或組織。在一些實施例中，藉由使RNAi藥劑共價連接或偶聯至靶向基團(例如去唾液酸基醣蛋白受體配體，

亦即包含對大量表現於肝中之肝細胞上之去唾液酸基醣蛋白受體具有親和力之化合物之配體)來將HSD17B13 RNAi藥劑遞送至靶細胞或組織。在一些實施例中，去唾液酸基醣蛋白受體配體包含半乳糖或半乳糖衍生物簇、由其組成或基本上由其組成。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑連接至包括半乳糖衍生物N-乙醯基-半乳糖胺之靶向基團或靶向配體。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包含N-乙醯基-半乳糖胺三聚體或N-乙醯基-半乳糖胺四聚體或由其組成。

【0018】 在一些實施例中，本文所揭示之偶聯至包含N-乙醯基-半乳糖胺之靶向基團或靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑經由受體介導之胞吞作用或藉由其他方式藉由肝細胞及尤其肝實質細胞選擇性內化。

【0019】 在一些實施例中，靶向基團連接至本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈之3′或5′端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義鏈之5′端。

【0020】 可用於將本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑遞送至肝細胞之靶向配體及靶向基團之實例揭示於(例如)國際專利申請公開案第WO 2018/044350號及第WO 2017/156012號中，該等公開案之全部內容以引用方式併入本文中。在一些實施例中，本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑可連接至一或多種具有以下結構之靶向配體：(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，其各自如本文在表6中所

定義。

【0021】 在一些實施例中，本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑在有義鏈之5’端連接至包括三個N-乙醯基-半乳糖胺部分之靶向配體，其中靶向配體具有(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之結構，其各自如本文在表6中所定義。

【0022】 在一些實施例中，本文闡述包含一或多種具有表5中所揭示雙鏈體結構之HSD17B13 RNAi藥劑之組合物。

【0023】 在另一態樣中，本發明描述抑制HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含向個體或個體細胞投與一定量能夠抑制HSD17B13基因表現之HSD17B13 RNAi藥劑，其中HSD17B13 RNAi藥劑包括有義鏈及反義鏈，且其中反義鏈包含表2或表3中之任一反義鏈核苷酸序列之序列。在一些實施例中，本文揭示抑制HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含向個體或細胞投與一定量能夠抑制HSD17B13基因表現之HSD17B13 RNAi藥劑，其中HSD17B13 RNAi藥劑包括有義鏈及反義鏈，且其中有義鏈包含表2或4中之任一有義鏈核苷酸序列之序列。在一些實施例中，本文揭示抑制細胞或個體中之HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含向細胞或個體投與HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑具有包括表4中任一序列之序列之有義鏈及包括表3中任一序列之序列之反義鏈。本文亦揭示用於該等方法中之組合物。

【0024】 在另一態樣中，本發明描述治療(包含預防性或防治性治療)由NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)引起之疾病或症狀之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與具有包含表2或3中任一序列之序列之反義鏈的HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，本文闡述治療(包含預防性治療)由NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)引起之疾病或症狀之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與具有包括表2或4中任一序列之序列之有義鏈的HSD17B13 RNAi藥劑。本文亦闡述用於該等方法中之組合物。

【0025】 在一些實施例中，闡述用於將HSD17B13 RNAi藥劑在活體內遞送至肝細胞、尤其肝實質細胞之組合物，該等組合物包括：連接或偶聯至靶向基團之HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團係N-乙醯基-半乳糖胺。

【0026】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′→ 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中SEQ ID NO:3位於反義鏈之位置1-21 (5′→ 3′)。

【0027】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)相差不超過1個核苷酸之經修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。如熟習此項技術者所明確理解，將如所展示之硫代磷酸酯鍵聯納入本文所揭示之經修飾核苷酸序列中來代替通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵聯(例如參見圖11A至11E，其展示所有核苷間鍵聯)。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。

【0028】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)相差不超過1個核苷酸之經修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。如熟習此項技術者所明確理解，將如所展示之硫代磷酸酯鍵聯納入本文所揭示之經修飾核苷酸序列中來代替通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵聯(例

如參見圖11A至11E，其展示所有核苷間鍵聯)。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。

【0029】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′→ 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中SEQ ID NO:6位於反義鏈之位置1-21 (5′→ 3′)。

【0030】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)相差不超過1個核苷酸之經修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互

補。如熟習此項技術者所明確理解，將如所展示之硫代磷酸酯鍵聯納入本文所揭示之經修飾核苷酸序列中來代替通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵聯(例如參見圖11A至11E，其展示所有核苷間鍵聯)。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。

【0031】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)相差不超過1個核苷酸之經修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。如熟習此項技術者所明確理解，將如所展示之硫代磷酸酯鍵聯納入本文所揭示之經修飾核苷酸序列中來代替通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵聯(例如參見圖11A至11E，其展示所有核苷間鍵聯)。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯，且其中有義鏈與反義鏈至少實質上互補。

【0032】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由與核苷酸序列(5′ → 3′) CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含：反義鏈，其由與核苷酸序列(5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其，其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；及有義鏈，其由與核苷酸序列(5′ → 3′) CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其，其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0033】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與核苷酸序列(5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由與核苷酸序列(5′ → 3′) GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11)相差0或1個核鹼基之核鹼基序列組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中I代表肌苷(次黃嘌呤)核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含：反義鏈，其由與核苷酸序列(5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其，其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；及有義鏈，其由與核苷酸序列(5′ →

3′) GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11)相差不超過1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其，其中I代表肌苷(次黃嘌呤)核苷酸，且其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0034】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0035】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺

苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0036】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中

靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0037】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0038】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本文所

揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及由經修飾核苷酸序列(5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)組成、基本上由其組成或包括其之有義鏈，且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0039】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)；

其中HSD17B13 RNAi藥劑進一步包含與反義鏈至少部分地互補之有義鏈；且其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0040】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)；

其中HSD17B13 RNAi藥劑進一步包含與反義鏈至少部分地互補之有義鏈；其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無

鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0041】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6)；

其中HSD17B13 RNAi藥劑進一步包含與反義鏈至少部分地互補之有義鏈；其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺；且其中各別反義鏈序列位於反義鏈之位置1-21。

【0042】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含反義鏈及有義鏈，其中反義鏈及有義鏈由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)對中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其：

【0043】 UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3) 及 CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6) 及 GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11)，其中I代表肌苷(次黃嘌呤)核苷酸；

其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核

苷酸。

【0044】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含反義鏈及有義鏈，其中反義鏈及有義鏈由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)對中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其：

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3) 及 CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6) 及 GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11)，其中I代表肌苷(次黃嘌呤)核苷酸；

其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0045】在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之僅修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其的反義鏈：

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)；

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)；

usGfsasUfcCfaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)；

其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；s代表硫代磷酸酯鍵

聯；且其 HSD17B13 RNAi藥劑進一步包含與反義鏈至少部分地互補之有義鏈；且其中有義鏈上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0046】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之僅修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其的反義鏈：

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)；

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)；

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)；

其中HSD17B13 RNAi藥劑進一步包含與反義鏈至少部分地互補之有義鏈；其中有義鏈上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；其中反義鏈及有義鏈二者上之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸；且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0047】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由與下列核苷酸序列對(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及有義鏈：

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)及

cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9)；

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)及

cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)及

gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)及

gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)；或

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)及

gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)；

其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯鍵聯。

【0048】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含由下列核苷酸序列對(5′ → 3′)中之一者組成、基本上由其組成或包括其之反義鏈及有義鏈：

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)及

cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9)；

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)及

cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)及

gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12)；

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5)及

gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)；或

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7)及

gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13)；

其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷或尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、胞苷、鳥苷或尿苷；s代表硫代

磷酸酯鍵聯；且其中有義鏈進一步在核苷酸序列之3’末端處及5’端處包含倒置無鹼基殘基，且有義鏈亦包含共價連接至5’末端之靶向配體，其中靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【0049】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含含有與選自由以下(5′ → 3′)組成之群之核苷酸序列相差0或1個核鹼基之核鹼基序列的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41)。

【0050】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含含有與選自由以下(5′ → 3′)組成之群之核苷酸序列相差0或1個核鹼基之核鹼基序列的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26)；及

UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41)；

其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0051】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含含有與選自由以下(5′ → 3′)組成之群之核苷酸序列相差0或1個核鹼基之核鹼基序列的反義鏈：

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26)；或

UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41)；

其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸，且其中SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:41分別位於反義鏈之核苷酸位置1-19 (5′ → 3′)。

【0052】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含反義鏈及有義鏈，該等鏈各自包含與選自由以下(5′ → 3′)組成之群之核

苷酸序列對相差0或1個核鹼基之核鹼基序列：

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26) 及 UAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:67)；

UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41) 及 CUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:86)，其中(I)代表肌苷核苷酸。

【0053】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑包含反義鏈及有義鏈，該等鏈各自包含與選自由以下(5′ → 3′)組成之群之核苷酸序列對相差0或1個核鹼基之核鹼基序列：

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26) 及 UAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:67)；

UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41) 及 CUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:86)，其中(I)代表肌苷核苷酸；且

其中所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。

【0054】 在一些實施例中，本文所闡述之組合物包括一或多種包裝於套組、容器、包裝、分配器、預填充注射器或小瓶中之HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，非經腸(例如藉由皮下注射)投與本文所闡述之組合物。

【0055】 如本文中所使用，術語「寡核苷酸」及「多核苷酸」意指經連接核苷之聚合物，每一核苷可獨立地經修飾或未經修飾。

【0056】 如本文中所使用，「RNAi藥劑」 (亦稱為「RNAi觸發劑」)意指含有RNA或RNA樣(例如經化學修飾之RNA)寡核苷酸分子之組

合物，該分子能夠以序列特異性方式降低或抑制(例如在適當條件下降低或抑制)靶mRNA之信使RNA (mRNA)轉錄物之轉譯。如本文中所使用，RNAi藥劑可經由RNA干擾機制(亦即經由與哺乳動物細胞之RNA干擾路徑機構(RNA誘導之沉默複合物或RISC)相互作用來誘導RNA干擾)或藉由任何替代機制或路徑來發揮作用。儘管認為RNAi藥劑(如在本文中使用該術語時)主要經由RNA干擾機制來發揮作用，但所揭示RNAi藥劑並不束縛或限制於任何特定路徑或作用機制。本文所揭示之RNAi藥劑包括有義鏈及反義鏈，且包含(但不限於)：短(或小)干擾RNA (siRNA)、雙鏈RNA (dsRNA)、微小RNA (miRNA)、短髮夾RNA (shRNA)及dicer受質。本文所闡述之RNAi藥劑之反義鏈與靶向mRNA (亦即HSD17B13 mRNA)至少部分地互補。RNAi藥劑可包含一或多個經修飾核苷酸及/或一或多個非磷酸二酯鍵聯。

【0057】 如本文中所使用，術語「沉默」、「減小」、「抑制」、「下調」或「敲低」在提及給定基因之表現時意指，在使用本文所闡述之RNAi藥劑處理細胞、細胞群、組織、器官或個體時，與尚未如此處理之第二細胞、細胞群、組織、器官或個體相比，基因表現有所減小，如藉由自基因轉錄之RNA之含量或自其中轉錄基因之細胞、細胞群、組織、器官或個體中之mRNA所轉譯多肽、蛋白質或蛋白質亞單元的含量所量測。

【0058】 如本文中所使用，術語「序列」及「核苷酸序列」意指使用標準命名法利用一連串字母闡述之核鹼基或核苷酸之順序或次序。

【0059】 如本文中所使用，「鹼基」、「核苷酸鹼基」或「核鹼基」係作為核苷酸組分之雜環嘧啶或嘌呤化合物，且包含一級嘌呤鹼基腺嘌呤及鳥嘌呤以及一級嘧啶鹼基胞嘧啶、胸腺嘧啶及尿嘧啶。核鹼基可進

一步經修飾以包含(但不限於)通用鹼基、疏水性鹼基、反宿主性鹼基、展開大小之鹼基及氟化鹼基。(*例如參見*Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P.編輯，Wiley-VCH, 2008)。業內已知該等經修飾核鹼基(包含含有經修飾核鹼基之亞磷醯胺化合物)之合成。

【0060】 如本文中所使用，且除非另外指示，否則術語「互補」在用於闡述第一核鹼基或核苷酸序列(例如RNAi藥劑有義鏈或靶向mRNA)與第二核鹼基或核苷酸序列(例如RNAi藥劑反義鏈或單鏈反義寡核苷酸)之關聯時意指，包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸能夠在某些標準條件下與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸雜交(在哺乳動物生理學條件(或另外適宜活體內或活體外條件)下形成鹼基對氫鍵)且形成雙鏈體或雙螺旋結構。熟習此項技術者能夠選擇最適用於雜交測試之一組條件。互補序列包含沃森-克裡克鹼基對(Watson-Crick base pair)或非沃森-克裡克鹼基對且包含天然或經修飾核苷酸或核苷酸模擬物，其至少達到滿足上述雜交需求之程度。序列一致性或互補性與修飾無關。舉例而言，出於測定一致性或互補性之目的，如本文所定義之a及Af與U (或T)互補且與A一致。

【0061】 如本文中所使用，「完美互補」或「完全互補」意指，在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之鄰接序列中之所有(100%)鹼基與第二寡核苷酸之鄰接序列中相同數量的鹼基進行雜交。鄰接序列可包括第一或第二核苷酸序列之全部或一部分。

【0062】 如本文中所使用，「部分互補」意指，在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之鄰接序列中之至少70%但非全部鹼基與第二寡核苷酸之鄰接序列中相同數量的鹼基進行雜交。鄰接序列可包

括第一或第二核苷酸序列之全部或一部分。

【0063】 如本文中所使用，「實質上互補」意指，在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之鄰接序列中之至少85%但非全部鹼基與第二寡核苷酸之鄰接序列中相同數量的鹼基進行雜交。鄰接序列可包括第一或第二核苷酸序列之全部或一部分。

【0064】 如本文中所使用，術語「互補」、「完全互補」、「部分互補」及「實質上互補」係針對RNAi藥劑之有義鏈與反義鏈之間或RNAi藥劑反義鏈與HSD17B13 mRNA序列之間之核鹼基或核苷酸匹配來使用。

【0065】 如本文中所使用，應用於核酸序列之術語「實質上一致」或「實質性一致性」意指，核苷酸序列(或核苷酸序列之一部分)與參考序列相比具有至少約85%或更高之序列一致性(例如至少90%、至少95%或至少99%之一致性)。藉由在對比窗口中比較兩個最佳比對序列來測定序列一致性百分比。該百分比係藉由以下方式來計算：測定相同類型核酸鹼基在兩個序列中出現之位置數以產生匹配位置數，使用匹配位置數除以對比窗口中之總位置數且使用結果乘以100以產生序列一致性百分比。本文所揭示之發明涵蓋與本文所揭示者實質上一致之核苷酸序列。

【0066】 如本文中所使用，術語「治療(treat、treatment)」及諸如此類意指用於減小或緩解個體疾病之一或多種症狀之數量、嚴重程度及/或頻率之方法或步驟。如本文中所使用，「治療(treat及treatment)」可包含預防、管控、防治性治療及/或抑制個體疾病之一或多種症狀或減小其數量、嚴重程度及/或頻率。

【0067】 如本文中所使用，片語「引入細胞中」在提及RNAi藥劑

時意指將RNAi藥劑功能性地遞送至細胞中。片語「功能遞送」意指以使得RNAi藥劑能夠具有預期生物活性(例如序列特異性抑制基因表現)之方式來將RNAi藥劑遞送至細胞中。

【0068】 除非另外陳述，否則本文所用之符號 意指，根據本文所闡述之發明範圍，任一基團或多個基團可連接至其上。

【0069】 如本文中所使用，術語「異構體」係指具有相同分子式但性質或其原子之鍵結序列或其原子之空間排列有所不同之化合物。原子空間排列有所不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此非鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」，且非重疊鏡像之立體異構體稱為「對映異構體」或有時稱為光學異構體。鍵結至4個不同取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。

【0070】 如本文中所使用，除非將結構具體鑑別為具有特定構形，否則對於存在不對稱中心且由此產生對映異構體、非對映異構體或其他立體異構體構形之每一結構，本文所揭示之每一結構意欲代表所有該等可能異構體(包含其光學純及外消旋形式)。舉例而言，本文所揭示之結構意欲涵蓋非對映異構體混合物以及單一立體異構體。

【0071】 如本文之申請專利範圍中所使用，片語「由……組成」不包含未在申請專利範圍中指定之任一要素、步驟或成分。在用於本文之申請專利範圍中時，片語「基本上由……組成」將申請專利範圍之範圍限於指定材料或步驟及不實質性影響所主張發明之基本及新穎特性者。

【0072】 熟習此項技術者易於理解及瞭解，本文所揭示之化合物及組合物可具有呈質子化或去質子化狀態之某些原子(例如N、O或S原子)，此取決於該化合物或組合物所處之環境。因此，如本文中所使用，在本文

所揭示之結構中可設想，某些官能基(例如OH、SH或NH)可發生質子化或去質子化。本文之揭示內容意欲涵蓋所揭示化合物及組合物，不論其基於環境(例如pH)之質子狀態如何，如熟習此項技術者所易於理解。

【0073】 如本文中所使用，術語「連接」或「偶聯」在提及兩種化合物或分子之間之連結時意指，兩種化合物或分子藉由共價鍵接合。除非有所陳述，否則本文所用之術語「連接」及「偶聯」可係指第一化合物與第二化合物之間含有或不含任何插入原子或原子群之連結。

【0074】 如本文中所使用，術語「包含」在本文中用於意指片語「包含(但不限於)」，且可與該片語互換使用。除非上下文另外明確指示，否則術語「或」在本文中用於意指術語「及/或」，且可與該術語互換使用。

【0075】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管與彼等本文所闡述類似或等效之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但下文闡述適宜之方法及材料。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。倘若出現衝突，則以本說明書(包含定義)為準。另外，材料、方法及實例僅為闡釋性且並不意欲具有限制性。

【0076】 本發明之其他目標、特徵、態樣及優點自下列實施方式、附圖及申請專利範圍將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0077】 **圖1A至1D.** 在有義鏈之5'末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06214的化學結構圖式，以游離酸形式展示。

【0078】 **圖2A至2D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06280的化學結構圖式，以游離酸形式展示。

【0079】 **圖3A至3D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06187的化學結構圖式，以游離酸形式展示。

【0080】 **圖4A至4D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06276的化學結構圖式，以游離酸形式展示。

【0081】 **圖5A至5D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06277的化學結構圖式，以游離酸形式展示。

【0082】 **圖6A至6D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06214的化學結構圖式，以鈉鹽形式展示。

【0083】 **圖7A至7D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06280的化學結構圖式，以鈉鹽形式展示。

【0084】 **圖8A至8D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06187的化學結構圖式，以鈉鹽形式展示。

【0085】 **圖9A至9D.** 在有義鏈之5’末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06276的化學結構

圖式，以鈉鹽形式展示。

【0086】 **圖10A至10D.** 在有義鏈之5'末端偶聯至(NAG37)s之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06277的化學結構圖式，以鈉鹽形式展示。

【0087】 **圖11A.** 偶聯至具有(NAG37)s結構(*參見*表6；圖1及6)之N-乙醯基-半乳糖胺三齒配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06214之經修飾有義鏈及反義鏈(*參見*表3-5)的示意圖。

在圖11A至11E中使用下列縮寫：a、c、g、i及u係2′-O-甲基修飾之核苷酸；Af、Cf、Gf及Uf係2′-氟修飾之核苷酸；o係磷酸二酯鍵聯；s係硫代磷酸酯鍵聯；invAb係倒置無鹼基殘基；且(NAG37)s係具有表6中所繪示結構之三齒N-乙醯基-半乳糖胺靶向配體。圖11A揭示SEQ ID NO: 2及14。

【0088】 **圖11B.** 偶聯至具有(NAG37)s結構(*參見*表6)之N-乙醯基-半乳糖胺三齒配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06280之經修飾有義鏈及反義鏈(*參見*表3-5)的示意圖。圖11B揭示SEQ ID NO: 4及15。

【0089】 **圖11C.** 偶聯至具有(NAG37)s結構(*參見*表6)之N-乙醯基-半乳糖胺三齒配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06187之經修飾有義鏈及反義鏈(*參見*表3-5)的示意圖。圖11C揭示SEQ ID NO: 5及16。

【0090】 **圖11D.** 偶聯至具有(NAG37)s結構(*參見*表6)之N-乙醯基-半乳糖胺三齒配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06276之經修飾有義鏈及反義鏈(*參見*表3-5)的示意圖。圖11D揭示SEQ ID NO: 5及17。

【0091】 **圖11E.** 偶聯至具有(NAG37)s結構(*參見*表6)之N-乙醯基-半乳糖胺三齒配體之HSD17B13 RNAi藥劑AD06277之經修飾有義鏈

及反義鏈(*參見*表3-5)的示意圖。圖11D揭示SEQ ID NO: 7及17。

【實施方式】

序列表

【0092】 本申請案含有序列表，其已以ASCII格式提交，且其全部內容以引用方式併入本文中。ASCII拷貝命名為30667-P3_SEQLIST.txt且大小為75 kb。

RNAi藥劑

【0093】 本文闡述用於抑制HSD17B13基因表現之RNAi藥劑(在本文中稱為HSD17B13或17β-HSD13 RNAi藥劑或HSD17B13或17β-HSD13 RNAi觸發劑)。每一HSD17B13 RNAi藥劑包括有義鏈及反義鏈。有義鏈及反義鏈各自之長度可為16至49個核苷酸。有義鏈及反義鏈可具有相同長度或其可具有不同長度。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈各自之長度獨立地為17至27個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈各自之長度獨立地為19-21個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈二者各自之長度為21-26個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈各自之長度為21-24個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈之長度為約19個核苷酸，而反義鏈之長度為約21個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈之長度為約21個核苷酸，而反義鏈之長度為約23個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈之長度為23個核苷酸且反義鏈之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，有義鏈及反義鏈二者各自之長度為21個核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑有義鏈及反義鏈各自之長度獨立地為16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27個核苷酸。在一些實施例中，雙鏈RNAi藥劑具有約16、17、18、19、20、21、22、23或24個核苷酸之雙鏈體長度。

【0094】 用於形成HSD17B13 RNAi藥劑之核苷酸序列之實例提供

於表2、3及4中。包含表2、3及4中之有義鏈及反義鏈之序列RNAi藥劑雙鏈體之實例展示於表5中，且亦繪示於圖1A至10D及圖11A至11E中。

【0095】 在一些實施例中，有義鏈與反義鏈之間完美、實質性或部分互補性區域之長度為16-26 (例如16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)個核苷酸且出現於反義鏈之5′端處或其附近(舉例而言，此區域可與反義鏈之5′端相隔0、1、2、3或4個完美、實質上或部分互補之核苷酸)。

【0096】 本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈包含至少16個與HSD17B13 mRNA中具有相同數量核苷酸之核心延伸序列(亦在本文中稱為「核心延伸體」或「核心序列」)具有至少85%一致性的連續核苷酸。在一些實施例中，有義鏈核心延伸序列與反義鏈中之核心延伸序列100% (完美)互補或至少約85% (實質性)互補，且由此有義鏈核心延伸序列通常與存在於HSD17B13 mRNA靶中之具有相同長度之核苷酸序列(有時稱為(例如)靶序列)完美一致或至少約85%一致。在一些實施例中，此有義鏈核心延伸體之長度為16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，此有義鏈核心延伸體之長度為17個核苷酸。在一些實施例中，此有義鏈核心延伸體之長度為19個核苷酸。

【0097】 本文所闡述HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈包含至少16個與HSD17B13 mRNA中具有相同數量核苷酸之核心延伸體及相應有義鏈中具有相同數量核苷酸之核心延伸體具有至少85%互補性的連續核苷酸。在一些實施例中，反義鏈核心延伸體與存在於HSD17B13 mRNA靶中之具有相同長度之核苷酸序列(例如靶序列) 100% (完美)互補或至少約85% (實質性)互補。在一些實施例中，此反義鏈核心延伸體之長度為16、17、

18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，此反義鏈核心延伸體之長度為19個核苷酸。在一些實施例中，此反義鏈核心延伸體之長度為17個核苷酸。有義鏈核心延伸序列可與相應反義核心序列具有相同長度或其可具有不同長度。

【0098】 HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈及反義鏈經退火以形成雙鏈體。HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈及反義鏈可部分地、實質上或完全彼此互補。在互補雙鏈體區域內，有義鏈核心延伸序列與反義核心延伸序列至少85%互補或100%互補。在一些實施例中，有義鏈核心延伸序列含有與反義鏈核心延伸序列之相應16、17、18、19、20、21、22或23核苷酸序列至少85%或100%互補之至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23核苷酸序列(亦即，HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈及反義核心延伸序列具有至少85%鹼基配對或100%鹼基配對之至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23核苷酸區域)。

【0099】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈與表2或表3中之任一反義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈與表2或表4中之任一有義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。

【0100】 在一些實施例中，有義鏈及/或反義鏈可視情況且獨立地在核心延伸序列之3′端、5′端或3′端及5′端二者處含有額外1、2、3、4、5或6個核苷酸(擴展體)。若存在，則反義鏈額外核苷酸可或可不與HSD17B13 mRNA中之相應序列互補。若存在，則有義鏈額外核苷酸可或可不與HSD17B13 mRNA中之相應序列一致。則反義鏈額外核苷酸(若

存在)可或可不與相應有義鏈額外核苷酸(若存在)互補。

【0101】 如本文中所使用，擴展體在有義鏈核心延伸序列及/或反義鏈核心延伸序列之5'端及/或3'端處包括1、2、3、4、5或6個核苷酸。有義鏈上之擴展核苷酸可或可不與相應反義鏈中之核苷酸(核心延伸序列核苷酸或擴展核苷酸)互補。與之相反，反義鏈上之擴展核苷酸可或可不與相應有義鏈中之核苷酸(核心延伸核苷酸或擴展核苷酸)互補。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義鏈及反義鏈二者皆含有3′及5′擴展體。在一些實施例中，一條鏈之一或多個3′擴展核苷酸與另一鏈之一或多個5′擴展核苷酸進行鹼基配對。在其他實施例中，一條鏈之一或多個3′擴展核苷酸不與另一鏈之一或多個5′擴展核苷酸進行鹼基配對。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑具有擁有3′擴展體之反義鏈及擁有5′擴展體之有義鏈。在一些實施例中，擴展核苷酸未配對且形成懸突。如本文中所使用，「懸突」係指一或多個位於有義鏈或反義鏈之末端之未配對核苷酸之延伸體，其不形成本文所揭示之RNAi藥劑之雜交或雙鏈體部分之一部分。

【0102】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之3′擴展體之反義鏈。在其他實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有長度為1、2或3個核苷酸之3′擴展體之反義鏈。在一些實施例中，一或多個反義鏈擴展核苷酸包括與相應HSD17B13 mRNA序列互補之核苷酸。在一些實施例中，一或多個反義鏈擴展核苷酸包括不與相應HSD17B13 mRNA序列互補之核苷酸。

【0103】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有長度為1、2、3、4或5個核苷酸之3′擴展體之有義鏈。在一些實施例中，一或多個有義鏈擴展核苷酸包括腺苷、尿嘧啶或胸苷核苷酸、AT二核苷酸或對

應於HSD17B13 mRNA序列中之核苷酸或與其一致之核苷酸。在一些實施例中，3′有義鏈擴展體包含下列序列(但不限於)中之一者或由其組成：T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT (各按5′至3′列示)。

【0104】 有義鏈可具有3′擴展體及/或5'擴展體。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有長度為1、2、3、4、5或6個核苷酸之5′擴展體之有義鏈。在一些實施例中，一或多個有義鏈擴展核苷酸包括對應於HSD17B13 mRNA序列中之核苷酸或與其一致之核苷酸。在一些實施例中，有義鏈5′擴展體係下列序列(但不限於)中之一者：CA、AUAGGC、AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU (各按5′至3′列示)。

【0105】 用於形成HSD17B13 RNAi藥劑之序列實例提供於表2、3及4中。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包含表2或3中之任一序列之序列。在某些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表3中之任一經修飾序列或由其組成。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包含表2或3中任一序列之核苷酸(5′端→ 3′端) 1-17、2-15、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21或2-21之序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包含表2或4中之任一序列之序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包含表2或4中任一序列之核苷酸(5′端 → 3′端) 1-18、1-19、1-20、1-21、2-19、2-20、2-21、3-20、3-21或4-21之序列。在某些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包括表4中之任一經修飾序列之經修飾序列或由其組成。

【0106】 在一些實施例中，本文所闡述之RNAi藥劑之有義鏈及反義鏈含有相同數量之核苷酸。在一些實施例中，本文所闡述之RNAi藥劑

之有義鏈及反義鏈含有不同數量之核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義鏈5′端及反義鏈3′端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義鏈3′端及反義鏈5′端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端皆形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之任一端皆非鈍端。如本文中所使用，「鈍端」係指雙鏈RNAi藥劑中兩條退火鏈之末端核苷酸互補(形成互補鹼基對)之一端。

【0107】 在一些實施例中，RNAi藥劑之有義鏈5′端及反義鏈3′端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義鏈3′端及反義鏈5′端形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端皆形成翻口端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端皆不為翻口端。如本文中所使用，翻口端係指雙鏈RNAi藥劑中兩條退火鏈之末端核苷酸形成對(亦即不形成懸突)但不互補(亦即形成非互補對)之一端。在一些實施例中，雙鏈RNAi藥劑之一條鏈之一端之一或多個未配對核苷酸形成懸突。未配對核苷酸可位於有義鏈或反義鏈上，從而產生3'或5'懸突。在一些實施例中，RNAi藥劑含有：鈍端及翻口端、鈍端及5′懸突端、鈍端及3′懸突端、翻口端及5′懸突端、翻口端及3′懸突端、兩個5′懸突端、兩個3′懸突端、5′懸突端及3′懸突端、兩個翻口端或兩個鈍端。通常，在存在時，懸突位於有義鏈、反義鏈或有義鏈及反義鏈二者之3’末端處。

【0108】 本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑亦可包括一或多個經修飾核苷酸。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈之實質上所有核苷酸及反義鏈之實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑可進一步包括一或多個經修飾核苷間鍵聯，例如一或多個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑含有一

或多個經修飾核苷酸及一或多個經修飾核苷間鍵聯。在一些實施例中，組合2′-修飾核苷酸與經修飾核苷間鍵聯。

【0109】 在一些實施例中，以鹽、混合鹽或游離酸之形式來製備或提供HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，以鈉鹽形式來製備HSD17B13 RNAi藥劑。在業內已眾所周知之該等形式在本文所揭示之發明範圍內。

經修飾核苷酸

【0110】 在用於各種寡核苷酸構築體中時，經修飾核苷酸可保留化合物在細胞中之活性而同時增加該等化合物之血清穩定性，且亦可在投與寡核苷酸構築體時最小化活化人類中之干擾素活性之可能性。

【0111】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑含有一或多個經修飾核苷酸。如本文中所使用，「經修飾核苷酸」係除核糖核苷酸(2′-羥基核苷酸)外之核苷酸。在一些實施例中，至少50% (例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)之核苷酸係經修飾核苷酸。如本文中所使用，經修飾核苷酸可包含(但不限於)去氧核糖核苷酸、核苷酸模擬物、無鹼基核苷酸、2′-修飾核苷酸、倒置核苷酸、包括經修飾核鹼基之核苷酸、橋接核苷酸、肽核酸(PNA)、2′,3′-斷核苷酸模擬物(解鎖核鹼基類似物)、鎖定核苷酸、3′-O-甲氧基(2′核苷間連接)核苷酸、2′-F-阿拉伯糖基核苷酸、5′-Me, 2′-氟核苷酸、嗎啉基核苷酸、乙烯基膦酸酯去氧核糖核苷酸、含有乙烯基膦酸酯之核苷酸及含有環丙基膦酸酯之核苷酸。2′-修飾核苷酸(亦即在5員糖環之2′位含有除羥基外之基團之核苷酸)包含(但不限於) 2′-O-甲基核苷酸、2′-氟核苷酸(亦在本文中稱為2′-去氧-2′-氟核苷酸)、2′-去氧核苷酸、2′-甲氧基

乙基(2′-O-2-甲氧基乙基)核苷酸(亦稱為2′-MOE)、2′-胺基核苷酸及2′-烷基核苷酸。無需均勻修飾給定化合物中之所有位置。與之相反，可將一種以上修飾納入單一HSD17B13 RNAi藥劑中或甚至其單一核苷酸中。可藉由業內已知方法來合成及/或修飾HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈及反義鏈。一個核苷酸處之修飾獨立於另一核苷酸處之修飾。

【0112】 經修飾核鹼基包含合成及天然核鹼基，例如5-取代嘧啶、6-氮雜嘧啶及N-2、N-6及O-6取代嘌呤(例如2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥甲基胞嘧啶、肌苷、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-烷基(例如6-甲基、6-乙基、6-異丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-烷基(例如2-甲基、2-乙基、2-異丙基或2-正丁基)及其他烷基衍生物、2-硫基尿嘧啶、2-硫基胸腺嘧啶、2-硫基胞嘧啶、5-鹵基尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫基尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-巰基、8-硫基烷基、8-羥基及其他8-取代腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(例如5-溴)、5-三氟甲基及其他5-取代尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤及3-去氮腺嘌呤。

【0113】 在一些實施例中，反義鏈之5’及/或3′端可包含無鹼基殘基(Ab)，該等無鹼基殘基亦可稱為「無鹼基位點」或「無鹼基核苷酸」。無鹼基殘基(Ab)係在糖部分之1′位缺乏核鹼基之核苷酸或核苷。(*例如參見*美國專利第5,998,203號)。在一些實施例中，無鹼基殘基可位於核苷酸序列內部。在一些實施例中，可將Ab或AbAb添加至反義鏈之3′端。在一些

實施例中，有義鏈之5′端可包含一或多個額外無鹼基殘基(例如(Ab)或(AbAb))。在一些實施例中，將UUAb、UAb或Ab添加至有義鏈之3′端。在一些實施例中，可使用核糖醇(無鹼基核糖)殘基代替無鹼基(去氧核糖)殘基。

【0114】 在一些實施例中，RNAi藥劑之所有或實質上所有核苷酸係經修飾核苷酸。如本文中所使用，實質上所有所存在核苷酸係經修飾核苷酸之RNAi藥劑係有義鏈及反義鏈二者中之4個或更少(亦即0、1、2、3或4)核苷酸係核糖核苷酸(亦即未修飾)之RNAi藥劑。如本文中所使用，實質上所有所存在核苷酸係經修飾核苷酸之有義鏈係有義鏈中之兩個或更少(亦即0、1或2)核苷酸係未修飾核糖核苷酸之有義鏈。如本文中所使用，實質上所有所存在核苷酸係經修飾核苷酸之反義鏈係有義鏈中之兩個或更少(亦即0、1或2)個核苷酸係未修飾核糖核苷酸之反義鏈。在一些實施例中，RNAi藥劑之一或多個核苷酸係未修飾核糖核苷酸。

經修飾核苷間鍵聯

【0115】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑之一或多個核苷酸由非標準鍵聯或主鏈(亦即經修飾核苷間鍵聯或經修飾主鏈)連接。經修飾核苷間鍵聯或主鏈包含(但不限於)硫代磷酸酯基團(在本文中表示為小寫「s」)、對掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基-磷酸三酯、烷基膦酸酯(例如甲基膦酸酯或3′-伸烷基膦酸酯)、對掌性膦酸酯、次膦酸酯、胺基磷酸酯(例如3′-胺基胺基磷酸酯、胺基烷基胺基磷酸酯或硫羰基胺基磷酸酯)、硫羰基烷基膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、嗎啉基鍵聯、具有常見3′-5′鍵聯之硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯之2′-5′連接類似物或具有反向極性之硼烷磷酸酯(其中毗鄰核苷單元對之連

接自3′-5′變為5′-3′或自2′-5′變為5′-2′)。在一些實施例中，經修飾核苷間鍵聯或主鏈缺乏磷原子。缺乏磷原子之經修飾核苷間鍵聯包含(但不限於)短鏈烷基或環烷基糖間鍵聯、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鍵聯或一或多個短鏈雜原子或雜環糖間鍵聯。在一些實施例中，經修飾核苷間主鏈包含(但不限於)矽氧烷主鏈、硫化物主鏈、亞碸主鏈、碸主鏈、甲醯乙醯基及硫基甲醯乙醯基主鏈、亞甲基甲醯乙醯基及硫基甲醯乙醯基主鏈、含烯烴主鏈、胺基磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基肼基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈及其他具有混合N、O、S及CH_2組分之主鏈。

【0116】在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵聯，HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵聯，或有義鏈及反義鏈二者獨立地可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵聯，HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵聯，或有義鏈及反義鏈二者獨立地可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鍵聯。

【0117】在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於有義鏈3'端之位置1-3處之核苷酸之間。在一些實施例中，一個硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於有義鏈核苷酸序列之5’端處，且另一硫代磷酸酯鍵聯位於有義鏈核苷酸序列之3’端處。在一些實施例中，兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於有義鏈之5’端處，且另一硫代磷酸酯鍵聯位於有義鏈之3’端處。在一些實施例中，有義鏈在核苷酸之間不包含任何硫代磷酸酯核苷間鍵聯，但在5’端及3’端二者上之末端核苷酸與視情況存在之倒置無鹼基殘

基末端帽之間含有一個、兩個或三個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，靶向配體經由硫代磷酸酯鍵聯連接至有義鏈。

【0118】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈含有4個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在一些實施例中，4個硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於反義鏈5'端之位置1-3之核苷酸之間及5'端之位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26之核苷酸之間。在一些實施例中，三個硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於反義鏈之5'端之位置1-4之間，且第四硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於反義鏈之5'端之位置20-21之間。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑在反義鏈中含有至少三個或四個硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

封端殘基或部分

【0119】 在一些實施例中，有義鏈可包含一或多個封端殘基或部分，該等封端殘基或部分有時在業內稱為「帽」、「末端帽」或「封端殘基」。如本文中所使用，「封端殘基」係可納入本文所揭示RNAi藥劑之核苷酸序列之一或多個末端之非核苷酸化合物或其他部分。封端殘基可提供在一些情況下具有某些有益性質(例如防止外核酸酶降解)之RNAi藥劑。在一些實施例中，添加倒置無鹼基殘基(invAb) (亦在業內稱為「倒置無鹼基位點」)以作為封端殘基(*參見*表A)。(例如參見F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16)。封端殘基通常為業內所已知，且包含(例如)倒置無鹼基殘基以及碳鏈(例如末端C_3H_7 (丙基)、C_6H_{13} (己基)或$C_{12}H_{25}$ (十二烷基))。在一些實施例中，封端殘基存在於有義鏈之5′末端、3′末端或5′及3′末端二者處。在一些實施例中，有義鏈之5'端及/或3′端可包含一個以上倒置無鹼基去氧核糖部分作為封端殘基。

【0120】 在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基(invAb)添

加至有義鏈之3′端。在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基(invAb)添加至有義鏈之5′端。在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基或倒置無鹼基位點插入靶向配體與RNAi藥劑有義鏈之核苷酸序列之間。在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基或倒置無鹼基位點納入RNAi藥劑有義鏈之一或多個末端處或其附近可增強RNAi藥劑之活性或其他期望性質。

【0121】在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基(invAb)添加至有義鏈之5′端。在一些實施例中，可將一或多個倒置無鹼基殘基插入靶向配體與RNAi藥劑有義鏈之核苷酸序列之間。倒置無鹼基殘基可經由磷酸酯、硫代磷酸酯(例如在本文中展示為(invAb)s))或其他核苷間鍵聯連接。在一些實施例中，將一或多個倒置無鹼基殘基納入RNAi藥劑有義鏈之一或多個末端處或其附近可增強RNAi藥劑之活性或其他期望性質。在一些實施例中，可使用倒置核糖醇(無鹼基核糖)殘基代替倒置無鹼基(去氧核糖)殘基。在一些實施例中，反義鏈核心延伸序列之3′端或反義鏈序列之3′端可包含倒置無鹼基殘基。倒置無鹼基去氧核糖殘基之化學結構展示於下文表6中且化學結構展示於圖1A至10D中。

HSD17B13 RNAi藥劑

【0122】本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑經設計以靶向HSD17B13基因(SEQ ID NO:1)上之特定位置。如本文所定義，反義鏈序列經設計以在鹼基配對至該基因時當反義鏈之5′末端核鹼基與基因上既定位置下游(朝向3′端) 21個核苷酸之位置對準時，在基因之該位置處靶向HSD17B13基因。舉例而言，如本文之表1及2中所闡釋，經設計以靶向HSD17B13基因之位置499之反義鏈序列需要在鹼基配對至基因時反義鏈

之5′末端核鹼基與HSD17B13基因的位置519對準。

【0123】 如本文所提供，HSD17B13 RNAi藥劑無需反義鏈之位置1(5′ → 3′)之核鹼基與基因互補，條件係反義鏈與跨越具有至少16個連續核苷酸之核心延伸序列之基因具有至少85%之互補性(例如至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之互補性)。舉例而言，對於經設計以靶向HSD17B13基因之位置499之本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑而言，HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈之5′末端核鹼基必須與基因之位置519對準；然而，反義鏈之5′末端核鹼基可(但未必)與HSD17B13基因之位置519互補，條件係反義鏈與跨越具有至少16個連續核苷酸之核心延伸序列之基因具有至少85%之互補性(例如至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之互補性)。如尤其由本文所揭示之各個實例所展示，HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈之特定基因結合位點(舉例而言，不論HSD17B13 RNAi藥劑經設計以靶向HSD17B13基因之位置499、位置791、位置513或某一其他位置)對於HSD17B13 RNAi藥劑所達成之抑制程度較為重要。

【0124】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑靶向HSD17B13基因之表1中所展示HSD17B13基因序列之位置或其附近。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈包含與表1中所揭示靶HSD17B13 19-聚體序列完全、實質上或至少部分互補之核心延伸序列。

表1. HSD17B13 19-聚體mRNA靶序列(自*智人*羥基類固醇17-β去氫酶13 (HSD17B13)，轉錄物變體A，基因庫NM_178135.4 (SEQ ID NO:1)

獲取)

SEQ ID No.	HSD17B13 19-聚體靶序列 (5′ → 3′)	SEQ ID NO: 1之序列之相應位置	靶向基因位置(如本文中所提及)
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

【0125】在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含如下反義鏈：其中反義鏈(5′→3′)之位置19能夠與表1中所揭示19-聚體靶序列之位置1形成鹼基對。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含如下反義鏈：其中反義鏈(5′→3′)之位置1能夠與表1中所揭示19-聚體靶序列之位置19形成鹼基對。

【0126】在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含如下反義鏈：其中反義鏈(5′ → 3′)之位置2能夠與表1中所揭示19-聚體靶序列之位置18形成鹼基對。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含如下反義鏈：其中反義鏈(5′ → 3′)之位置2至18能夠與位於表1中所揭示19-聚體靶序列之位置18至2之每一各別互補鹼基形成鹼基對。

【0127】對於本文所揭示之RNAi藥劑而言，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸可與HSD17B13基因完美互補，或可與HSD17B13基因不互補。在一些實施例中，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸係U、A或dT。在一些實施例中，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸與有義鏈

形成A:U或U:A鹼基對。

【0128】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表2或表3中之任一反義鏈序列之核苷酸(5′端→ 3′端) 2-18、2-19、2-20或2-21之序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi有義鏈包括表2或表4中之任一有義鏈序列之核苷酸(5′端→ 3′端) 3-21、2-21、1-21、3-20、2-20、1-20、3-19、2-19、2-19、2-18或1-18之序列。

【0129】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括：(i)反義鏈，其包括表2或表3中之任一反義鏈序列之核苷酸(5′端→ 3′端) 2-18或2-19之序列；及(ii)有義鏈，其包括表2或表4中之任一有義鏈序列之核苷酸(5′端→ 3′端) 3-21、2-21、1-21、3-20、2-20、1-20、3-19、2-19、2-19、2-18或1-18之序列。

【0130】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含下文表2中所展示之核心19-聚體核苷酸序列。

表2. HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈及有義鏈核心延伸鹼基序列(N=任一核鹼基；I =次黃嘌呤(肌苷核苷酸))

SEQ ID No.	反義鏈鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID No.	有義鏈鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上之鑑別序列之相應位置	靶向基因位置
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	66	UAAGAAGUCUGAUAGAUGG	793-811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	67	UAAGAAGUCUGAUAGAUGA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	68	UAAGAAGUCUGAUAGAUGN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	69	NAAGAAGUCUGAUAGAUGN	793-811	791
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	70	UAAGAAGUCUGAUAGAUIG	793-811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	71	UAAGAAGUCUGAUAGAUIA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	72	UAAGAAGUCUGAUAGAUIN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	73	NAAGAAGUCUGAUAGAUIN	793-811	791
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	74	UAAGAAGUCUGAUAIAUGG	793-811	791

26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	75	UAAGAAGUCUGAUAIAUGA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	76	UAAGAAGUCUGAUAIAUGN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	77	NAAGAAGUCUGAUAIAUGN	793-811	791
37	AAGAAGUGCUUUUGUGAUC	78	GAUCACAAAAGCACUUCUU	515-533	513
38	UAGAAGUGCUUUUGUGAUC	79	GAUCACAAAAGCACUUCUA	515-533	513
39	NAGAAGUGCUUUUGUGAUC	80	GAUCACAAAAGCACUUCUN	515-533	513
40	NAGAAGUGCUUUUGUGAUN	81	NAUCACAAAAGCACUUCUN	515-533	513
41	UGAUCCAAAAAUGUCCUAG	82	CUAGGACAUUUUUGGAUCA	501-519	499
42	AGAUCCAAAAAUGUCCUAG	83	CUAGGACAUUUUUGGAUCU	501-519	499
43	NGAUCCAAAAAUGUCCUAG	84	CUAGGACAUUUUUGGAUCN	501-519	499
44	NGAUCCAAAAAUGUCCUAN	85	NUAGGACAUUUUUGGAUCN	501-519	499
41	UGAUCCAAAAAUGUCCUAG	86	CUAGGACAUUUUUGIAUCA	501-519	499
42	AGAUCCAAAAAUGUCCUAG	87	CUAGGACAUUUUUGIAUCU	501-519	499
43	NGAUCCAAAAAUGUCCUAG	88	CUAGGACAUUUUUGIAUCN	501-519	499
44	NGAUCCAAAAAUGUCCUAN	89	NUAGGACAUUUUUGIAUCN	501-519	499

49	UGUCCUAGGAUGUUGACCU	90	AGGUCAACAUCCUAGGACA	490-508	488
50	AGUCCUAGGAUGUUGACCU	91	AGGUCAACAUCCUAGGACU	490-508	488
51	NGUCCUAGGAUGUUGACCU	92	AGGUCAACAUCCUAGGACN	490-508	488
52	NGUCCUAGGAUGUUGACCN	93	NGGUCAACAUCCUAGGACN	490-508	488
53	CCAGAAUAGAGUUGCACCG	94	CGGUGCAACUCUAUUCUGG	1503-1521	1501
54	UCAGAAUAGAGUUGCACCG	95	CGGUGCAACUCUAUUCUGA	1503-1521	1501
55	ACAGAAUAGAGUUGCACCG	96	CGGUGCAACUCUAUUCUGU	1503-1521	1501
56	NCAGAAUAGAGUUGCACCG	97	CGGUGCAACUCUAUUCUGN	1503-1521	1501
57	NCAGAAUAGAGUUGCACCN	98	NGGUGCAACUCUAUUCUGN	1503-1521	1501
58	AAAAUGUCCUAGGAUGUUG	99	CAACAUCCUAGGACAUUUU	494-512	492
59	UAAAUGUCCUAGGAUGUUG	100	CAACAUCCUAGGACAUUUA	494-512	492
60	NAAAUGUCCUAGGAUGUUG	101	CAACAUCCUAGGACAUUUN	494-512	492
61	NAAAUGUCCUAGGAUGUUN	102	NAACAUCCUAGGACAUUUN	494-512	492
62	CUCCAAUACAGGCCAUAAU	103	AUUAUGGCCUGUAUUGGAG	761-779	759
63	UUCCAAUACAGGCCAUAAU	104	AUUAUGGCCUGUAUUGGAA	761-779	759

64	NUCCAAUACAGGCCAUAAU	105	AUUAUGGCCUGUAUUGGAN	761-779	759
65	NUCCAAUACAGGCCAUAAN	106	NUUAUGGCCUGUAUUGGAN	761-779	759

【0131】 包括表2中之序列或由其組成之HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈及反義鏈可為經修飾核苷酸或未修飾核苷酸。在一些實施例中，具有包括表2中之序列或由其組成之有義鏈及反義鏈序列之HSD17B13 RNAi藥劑皆或實質上皆係經修飾核苷酸。

【0132】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈與表2中之任一反義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈與表2中之任一有義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。

【0133】 如本文中所使用，表2中所揭示序列中之每一所列示N可獨立地選自任一及所有核鹼基(包含發現於經修飾核苷酸及未修飾核苷酸二者上者)。在一些實施例中，表2中所揭示序列中之所列示N核苷酸具有與另一鏈上之相應位置之N核苷酸互補之核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示序列中之所列示N核苷酸具有與另一鏈上之相應位置之N核苷酸不互補之核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示序列中之所列示N核苷酸具有與另一鏈上之相應位置之N核苷酸相同之核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示序列中之所列示N核苷酸具有與另一鏈上之相應位置之N核苷酸不同之核鹼基。

【0134】 某些經修飾HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈以及其下伏未修飾核鹼基序列提供於表3中。某些經修飾HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈以及其基本未修飾核鹼基序列提供於表4中。在形成HSD17B13 RNAi藥劑

時，上文表3及4以及表2中所列示之每一基本鹼基序列中之每一核苷酸可為經修飾核苷酸。

【0135】 本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑係藉由將反義鏈與有義鏈退火所形成。含有表2或表4中所列示序列之有義鏈可雜交至任一含有表2或表3中所列示序列之反義鏈，條件係該兩個序列具有在鄰接16、17、18、19、20或21核苷酸序列上具有至少85%互補性之區域。

【0136】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表2或表3中之任一序列之核苷酸序列。

【0137】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括雙鏈體或由其組成，該雙鏈體具有含有表2、表3或表4中之任一序列之有義鏈及反義鏈之核鹼基序列。

【0138】 含有經修飾核苷酸之反義鏈之實例提供於表3中。含有經修飾核苷酸之有義鏈之實例提供於表4中。

【0139】 如表3及4中所使用，使用下列符號來指示經修飾核苷酸及連接基團：

A = 腺苷-3′-磷酸酯；

C = 胞苷-3′-磷酸酯；

G = 鳥苷-3′-磷酸酯；

U = 尿苷-3′-磷酸酯

I = 肌苷-3′-磷酸酯

a = 2′-O-甲基腺苷-3′-磷酸酯

as = 2′-O-甲基腺苷-3′-硫代磷酸酯

c = 2′-O-甲基胞苷-3′-磷酸酯

cs = 2′-O-甲基胞苷-3′-硫代磷酸酯

g = 2′-O-甲基鳥苷-3′-磷酸酯

gs = 2′-O-甲基鳥苷-3′-硫代磷酸酯

t = 2′-O-甲基-5-甲基尿苷-3′-磷酸酯

ts = 2′-O-甲基-5-甲基尿苷-3′-硫代磷酸酯

u = 2′-O-甲基尿苷-3′-磷酸酯

us = 2′-O-甲基尿苷-3′-硫代磷酸酯

i = 2′-O-甲基肌苷-3′-磷酸酯

is = 2′-O-甲基肌苷-3′-硫代磷酸酯

Af = 2′-氟腺苷-3′-磷酸酯

Afs = 2′-氟腺苷-3′-硫代磷酸酯

Cf = 2′-氟胞苷-3′-磷酸酯

Cfs = 2′-氟胞苷-3′-硫代磷酸酯

Gf = 2′-氟鳥苷-3′-磷酸酯

Gfs = 2′-氟鳥苷-3′-硫代磷酸酯

Tf = 2′-氟-5′-甲基尿苷-3′-磷酸酯

Tfs = 2′-氟-5′-甲基尿苷-3′-硫代磷酸酯

Uf = 2′-氟尿苷-3′-磷酸酯

Ufs = 2′-氟尿苷-3′-硫代磷酸酯

A_{UNA} = 2′,3′-斷-腺苷-3′-磷酸酯

A_{UNAS} = 2′,3′-斷-腺苷-3′-硫代磷酸酯

C_{UNA} = 2′,3′-斷-胞苷-3′-磷酸酯

C_{UNAS} = 2′,3′-斷-胞苷-3′-硫代磷酸酯

G_{UNA} = 2′,3′-斷-鳥苷-3′-磷酸酯

$G_{UNA}s$ = 2′,3′-斷-鳥苷-3′-硫代磷酸酯

U_{UNA} = 2′,3′-斷-尿苷-3′-磷酸酯

$U_{UNA}s$ = 2′,3′-斷-尿苷-3′-硫代磷酸酯

a_2N = 參見表6

a_2Ns = 參見表6

(invAb) = 倒置無鹼基去氧核糖核苷酸，參見表6

(invAb)s = 倒置無鹼基去氧核糖核苷酸-5′-硫代磷酸酯，參見表6

【0140】 如熟習此項技術者所易於理解，除非另外由序列(例如由硫代磷酸酯鍵聯「s」)指示，否則在存在於寡核苷酸中時，核苷酸單體由5’-3’-磷酸二酯鍵互相連接。如熟習此項技術者所明確理解，納入如本文所揭示經修飾核苷酸序列中所展示之硫代磷酸酯鍵聯來代替通常存在於寡核苷酸中之磷酸二酯鍵聯(*例如參見*展示化學結構之圖1A至10D及展示某些HSD17B13 RNAi藥劑中之所有核苷間鍵聯之示意圖之圖11A至11E)。另外，熟習此項技術者易於理解，既定寡核苷酸序列之3’端處之末端核苷酸離體時通常在給定單體之各別3’位具有羥基(-OH)來代替磷酸酯部分。另外，對於本文所揭示之實施例而言，在觀看各別鏈5’ → 3’時，插入倒置無鹼基殘基，從而去氧核糖之3’位連接於各別鏈上之前一單體之3’端(*例如參見*圖1A至10D及表6)。此外，如熟習此項技術者所易於理解及瞭解，儘管本文所繪示之硫代磷酸酯化學結構通常展示位於硫原子上之陰離子，本文所揭示之發明涵蓋所有硫代磷酸酯互變異構體(例如其中硫原子具有雙鍵且陰離子位於氧原子上)。除非本文另外明確指示，否則熟習此項技術者之該等理解可用於闡述本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑及

HSD17B13 RNAi藥劑組合物時。

【0141】與本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑一起使用之靶向配體、靶向基團及連接基團之某些實例提供於下文表6中。更具體而言，靶向基團及連接基團(其可一起形成靶向配體)包含下列基團，其化學結構提供於下文表6中：(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。每一有義鏈及/或反義鏈可具有本文所列示之任何靶向配體、靶向基團或連接基團以及偶聯至序列之5′及/或3′端之其他基團。

表3. HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈序列

反義鏈編號：	經修飾反義鏈 (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08050-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgUfsc	107	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUC	221
AM08052-AS	usGfsusCfcUfaggauGfuUfgAfcCfuCfsa	108	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCA	222
AM08054-AS	usGfsusCfcUfA$_{UNA}$ggauGfuUfgAfcCfuCfsa	109	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCA	222
AM08056-AS	asAfsasAfuGfuccuaGfgAfuGfuUfgAfsc	110	AAAAUGUCCUAGGAUGUUGAC	223
AM08059-AS	usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsa	111	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGA	224
AM08178-AS	usGfsusCfcUfaggauGfuUfgAfcCfuCfsc	112	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08180-AS	usGfsusCfcUfA$_{UNA}$ggauGfuUfgAfcCfuCfsu	113	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCU	226
AM08181-AS	usGfsusCfcUfA$_{UNA}$ggauGfuUfgAfcCfuCfsc	114	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08182-AS	usGfsusCfcUfA$_{UNA}$GfgAfuGfuUfgAfcCfuCfsc	115	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08184-AS	usGfsusCfcUfaG$_{UNA}$gauGfuUfgAfcCfuCfsc	116	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08185-AS	usGfsusC$_{UNA}$cUfaggauGfuUfgAfcCfuCfsc	117	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08186-AS	usGfsusCfC$_{UNA}$UfaggauGfuUfgAfcCfuCfsc	118	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225

反義鏈編號：	經修飾反義鏈 (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08188-AS	usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsu	119	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGU	227
AM08190-AS	usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc	7	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08192-AS	usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc	5	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08193-AS	usGfsasUfcC$_{UNA}$aaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc	122	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08194-AS	usGfsasUfcCfA$_{UNA}$aaaaUfgUfcCfuAfgGfsc	123	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08195-AS	usGfsasUfC$_{UNA}$CfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc	124	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08196-AS	asAfsasAfuGfuCfcUfaG$_{UNA}$gAfuGfuUfgAfsc	125	AAAAUGUCCUAGGAUGUUGAC	223
AM08236-AS	usAfsgsAfuGfaUfgGfuGfaUfcAfgAfaGfsc	126	UAGAUGAUGGUGAUCAGAAGC	229
AM08238-AS	usAfscsUfgUfcCfcAfgCfaUfuAfuUfcAfsc	127	UACUGUCCCAGCAUUAUUCAC	230
AM08240-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsa	128	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCA	231
AM08242-AS	usGfsusCfaGfaccucUfgUfgAfaAfgCfsc	129	UGUCAGACCUCUGUGAAAGCC	232
AM08244-AS	usUfsgsAfuGfucagaCfcUfcUfgUfgAfsc	130	UUGAUGUCAGACCUCUGUGAC	233
AM08246-AS	usUfscsCfaAfuAfcAfgGfcCfaUfaAfuCfsc	131	UUCCAAUACAGGCCAUAAUCC	234

反義鏈編號：	經修飾反義鏈 (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08248-AS	usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg	2	UCAUCUAUCAGACUUCUUACG	3
AM08250-AS	usCfsasGfgUfuGfaGfaUfaAfaGfcUfgCfsc	133	UCAGGUUGAGAUAAAGCUGCC	236
AM08252-AS	usCfscsAfgAfaUfaGfaGfuUfgCfaCfcGfsu	134	UCCAGAAUAGAGUUGCACCGU	237
AM08254-AS	asAfsgsUfcCfaGfaAfuAfgAfgUfuGfcAfsc	135	AAGUCCAGAAUAGAGUUGCAC	238
AM08256-AS	usCfsusUfgAfuguagUfgGfgAfgUfcGfsg	136	UCUUGAUGUAGUGGGAGUCGG	239
AM08258-AS	asCfsasAfgAfuUfaGfuCfuUfgAfuGfuAfsg	137	ACAAGAUUAGUCUUGAUGUAG	240
AM08260-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgUfsu	138	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUU	241
AM08262-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgCfsu	139	UCAGAAUAGAGUUGCACCGCU	242
AM08264-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgUfsg	140	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUG	243
AM08266-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgGfsu	141	UCAGAAUAGAGUUGCACCGGU	244
AM08270-AS	usCfsasGfaAfU$_{UNA}$agagUfuGfcAfcCfgUfsc	142	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUC	221
AM08272-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgCfsc	143	UCAGAAUAGAGUUGCACCGCC	245
AM08274-AS	usCfsasGfaAfuagagUfuGfcAfcCfgGfsc	144	UCAGAAUAGAGUUGCACCGGC	246

反義鏈編號：	經修飾反義鏈 (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08275-AS	usCfsasGfaAfuAfgagUfuGfcAfcCfgUfsc	145	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUC	221
AM08303-AS	asGfsusGfaCfuccagGfuAfgGfaGfuAfsg	146	AGUGACUCCAGGUAGGAGUAG	247
AM08305-AS	asAfsgsAfaCfuUfuAfcCfaGfuGfaCfuCfsc	147	AAGAACUUUACCAGUGACUCC	248
AM08307-AS	asAfsgsAfaCfuUfuAfcCfaGfuGfaCfuCfsg	148	AAGAACUUUACCAGUGACUCG	249
AM08309-AS	usUfsgsCfaGfuccacCfaCfaAfaCfaCfsg	149	UUGCAGUCCACCACAAACACG	250
AM08311-AS	usCfsasGfcAfucgauGfgAfaGfgAfgUfsg	150	UCAGCAUCGAUGGAAGGAGUG	251
AM08313-AS	asGfsasGfuUfuCfuUfcUfcAfgCfaUfcGfsa	151	AGAGUUUCUUCUCAGCAUCGA	252
AM08315-AS	usCfsasGfuAfuUfcAfcGfaAfcAfcAfgGfsg	152	UCAGUAUUCACGAACACAGGG	253
AM08317-AS	usCfsasGfuAfuUfcAfcGfaAfcAfcAfgGfsc	153	UCAGUAUUCACGAACACAGGC	254
AM08319-AS	usGfsasAfgAfuCfaUfuUfuCfuUfgUfuGfsg	154	UGAAGAUCAUUUUCUUGUUGG	255
AM08341-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsg	155	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCG	256
AM08343-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsc	156	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	257
AM08345-AS	usAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsc	157	UAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	258

反義鏈編號：	經修飾反義鏈 (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08347-AS	asAfsgsAfaGfU$_{UNA}$GfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsc	158	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	257
AM08348-AS	asAfsgsAfaGfuG$_{UNA}$cUfuUfuGfuGfaUfcCfsc	159	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	257
AM08350-AS	usAfsgsAfaGfugcuuUfuGfuGfaUfcCfsc	160	UAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	258
AM08352-AS	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg	4	UCAUCUAUCAGACUUCUUACG	3
AM08354-AS	usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsc	162	UCAUCUAUCAGACUUCUUACC	259
AM08356-AS	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsc	163	UCAUCUAUCAGACUUCUUACC	259
AM08366-AS	asAfsgsAfaGfugcuuUfuGfuGfaUfcCfsg	164	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCG	256
AM08367-AS	asAfsgsAfaGfugcuuUfuGfuGfaUfcCfsc	165	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	257

表4. HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈序列

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08049-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	166	GACGGUGCAACUCUAUUCUGA	260
AM08051-SS	(NAG37)s(invAb)sugaggucaAfCfAfuccuaggacas(invAb)	167	UGAGGUCAACAUCCUAGGACA	261

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08053-SS	(NAG37)s(invAb)sugaggucaAfCfAfuccuagiacas(invAb)	168	UGAGGUCAACAUCCUAGIACA	262
AM08055-SS	(NAG37)s(invAb)sgucaacauCfCfUfaggacauuuus(invAb)	169	GUCAACAUCCUAGGACAUUUU	263
AM08057-SS	(NAG37)s(invAb)sgucaacauCfCfUfaggaca_2Nuuuus(invAb)	170	GUCAACAUCCUAGGAC(A^{2N})UUUU	264
AM08058-SS	(NAG37)s(invAb)succuaggaCfAfUfuuuuggaucas(invAb)	171	UCCUAGGACAUUUUUGGAUCA	265
AM08060-SS	(NAG37)s(invAb)succuaggaCfAfUfuuuugiaucas(invAb)	172	UCCUAGGACAUUUUUGIAUCA	266
AM08177-SS	(NAG37)s(invAb)sggaggucaAfCfAfuccuaggacas(invAb)	173	GGAGGUCAACAUCCUAGGACA	267
AM08179-SS	(NAG37)s(invAb)sagaggucaAfCfAfuccuaggacas(invAb)	174	AGAGGUCAACAUCCUAGGACA	268
AM08183-SS	(NAG37)s(invAb)sggaggucaAfCfAfuccuagiacas(invAb)	175	GGAGGUCAACAUCCUAGIACA	269
AM08187-SS	(NAG37)s(invAb)saccuaggaCfAfUfuuuugiaucas(invAb)	176	ACCUAGGACAUUUUUGIAUCA	270
AM08189-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaggaCfAfUfuuuuggaucas(invAb)	177	GCCUAGGACAUUUUUGGAUCA	271
AM08191-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaggaCfAfUfuuuugiaucas(invAb)	16	GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA	11
AM08235-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuucugaUfCfAfccaucaucuas(invAb)	179	GCUUCUGAUCACCAUCAUCUA	273

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08237-SS	(NAG37)s(invAb)sgugaauaaUfGfCfugggacaguas(invAb)	180	GUGAAUAAUGCUGGGACAGUA	274
AM08239-SS	(NAG37)s(invAb)suggaucacAfAfAfagcacuucuus(invAb)	181	UGGAUCACAAAAGCACUUCUU	275
AM08241-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuuucaCfAfGfaggucugacas(invAb)	182	GGCUUUCACAGAGGUCUGACA	276
AM08243-SS	(NAG37)s(invAb)sgucacagaGfGfUfcugacaucaas(invAb)	183	GUCACAGAGGUCUGACAUCAA	277
AM08245-SS	(NAG37)s(invAb)sggauuaugGfCfCfuguauuggaas(invAb)	184	GGAUUAUGGCCUGUAUUGGAA	278
AM08247-SS	(NAG37)s(invAb)scguaagaaGfUfCfugauagaugas(invAb)	14	CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA	8
AM08249-SS	(NAG37)s(invAb)sggcagcuuUfAfUfcucaaccugas(invAb)	186	GGCAGCUUUAUCUCAACCUGA	280
AM08251-SS	(NAG37)s(invAb)sacggugcaAfCfUfcuauucuggas(invAb)	187	ACGGUGCAACUCUAUUCUGGA	281
AM08253-SS	(NAG37)s(invAb)sgugcaacuCfUfAfuucuggacuus(invAb)	188	GUGCAACUCUAUUCUGGACUU	282
AM08255-SS	(NAG37)s(invAb)sccgacuccCfAfCfuacaucaagas(invAb)	189	CCGACUCCCACUACAUCAAGA	283
AM08257-SS	(NAG37)s(invAb)scuacaucaAfGfAfcuaaucuugus(invAb)	190	CUACAUCAAGACUAAUCUUGU	284
AM08259-SS	(NAG37)s(invAb)scggugcAfAfCfucuauucugauus(invAb)	191	CGGUGCAACUCUAUUCUGAUU	285

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08261-SS	(NAG37)s(invAb)sagcggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	192	AGCGGUGCAACUCUAUUCUGA	286
AM08263-SS	(NAG37)s(invAb)scacggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	193	CACGGUGCAACUCUAUUCUGA	287
AM08265-SS	(NAG37)s(invAb)saccggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	194	ACCGGUGCAACUCUAUUCUGA	288
AM08267-SS	(NAG37)s(invAb)sgacgguicAfAfCfucuauucugas(invAb)	195	GACGGUICAACUCUAUUCUGA	289
AM08268-SS	(NAG37)s(invAb)sgacgiugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	196	GACGIUGCAACUCUAUUCUGA	290
AM08269-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfAfCfucuauucuias(invAb)	197	GACGGUGCAACUCUAUUCUIA	291
AM08271-SS	(NAG37)s(invAb)sggcggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	198	GGCGGUGCAACUCUAUUCUGA	292
AM08273-SS	(NAG37)s(invAb)sgccggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	199	GCCGGUGCAACUCUAUUCUGA	293
AM08302-SS	(NAG37)s(invAb)scuacuccuAfCfCfuggagucacus(invAb)	200	CUACUCCUACCUGGAGUCACU	294
AM08304-SS	(NAG37)s(invAb)sggagucacUfGfGfuaaaguucuus(invAb)	201	GGAGUCACUGGUAAAGUUCUU	295
AM08306-SS	(NAG37)s(invAb)scgagucacUfGfGfuaaaguucuus(invAb)	202	CGAGUCACUGGUAAAGUUCUU	296
AM08308-SS	(NAG37)s(invAb)scguguuugUfGfGfuggacugcaas(invAb)	203	CGUGUUUGUGGUGGACUGCAA	297

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08310-SS	(NAG37)s(invAb)scacuccuuCfCfAfucgaugcugas(invAb)	204	CACUCCUUCCAUCGAUGCUGA	298
AM08312-SS	(NAG37)s(invAb)sucgaugcuGfAfGfaagaaacucus(invAb)	205	UCGAUGCUGAGAAGAAACUCU	299
AM08314-SS	(NAG37)s(invAb)scccuguguUfCfGfugaauacugas(invAb)	206	CCCUGUGUUCGUGAAUACUGA	300
AM08316-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuguguUfCfGfugaauacugas(invAb)	207	GCCUGUGUUCGUGAAUACUGA	301
AM08318-SS	(NAG37)s(invAb)sccaacaagAfAfAfaugaucuucas(invAb)	208	CCAACAAGAAAAUGAUCUUCA	302
AM08340-SS	(NAG37)s(invAb)scggaucacAfAfAfagcacuucuus(invAb)	209	CGGAUCACAAAAGCACUUCUU	303
AM08342-SS	(NAG37)s(invAb)sgggaucacAfAfAfagcacuucuus(invAb)	210	GGGAUCACAAAAGCACUUCUU	304
AM08344-SS	(NAG37)s(invAb)sgggaucacAfAfAfagcacuucuas(invAb)	211	GGGAUCACAAAAGCACUUCUA	305
AM08346-SS	(NAG37)s(invAb)sgggaucacAfaAfaGfcacuucuus(invAb)	212	GGGAUCACAAAAGCACUUCUU	304
AM08349-SS	(NAG37)s(invAb)sgggaucacAfaAfaGfcacuucuas(invAb)	213	GGGAUCACAAAAGCACUUCUA	305
AM08351-SS	(NAG37)s(invAb)scguaagaaGfuCfuGfauagauias(invAb)	214	CGUAAGAAGUCUGAUAGAUIA	306
AM08353-SS	(NAG37)s(invAb)sgguaagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb)	215	GGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA	307

有義鏈編號：	經修飾有義鏈(5′ → 3′)	SEQ ID NO.	基本鹼基序列 (5′ → 3′) (展示為未修飾核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM08355-SS	(NAG37)s(invAb)sgguaagaaGfuCfuGfauagauias(invAb)	216	GGUAAGAAGUCUGAUAGAUIA	308
AM08357-SS	(NAG37)s(invAb)sgguaagaaGfuCfuGfauaiaugas(invAb)	217	GGUAAGAAGUCUGAUAIAUGA	309
AM08358-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaggaCfaUfuUfuugiaucas(invAb)	17	GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA	11
AM08365-SS	(NAG37)s(invAb)scggaucacAfaAfaGfcacuucuus(invAb)	219	CGGAUCACAAAAGCACUUCUU	303
AM08368-SS	(NAG37)s(invAb)scguaagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb)	15	CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA	8

(A^{2N}) = 2-胺基腺嘌呤核苷酸

【0142】 本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑係藉由將反義鏈與有義鏈退火所形成。含有表2或表4中所列示序列之有義鏈可雜交至任一含有表2或表3中所列示序列之反義鏈，條件係該兩個序列具有在鄰接16、17、18、19、20或21核苷酸序列上具有至少85%互補性之區域。

【0143】 在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之反義鏈與表3中之任一反義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈與表4中之任一有義鏈序列相差0、1、2或3個核苷酸。

【0144】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表2或表3中之任一序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表2或表3中之任一序列之核苷酸(5′端 → 3′端) 1-17、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21或2-21序列。在某些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑反義鏈包括表3中之任一經修飾序列之經修飾序列或由其組成。

【0145】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包括表2或表4中之任一序列之核苷酸序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包括表2或表4中之任一序列之核苷酸(5′端 → 3′端) 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或4-21之序列。在某些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈包括表4中之任一經修飾序列之經修飾序列或由其組成。

【0146】 對於本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑而言，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸可與HSD17B13基因完美互補，或可與

HSD17B13基因不互補。在一些實施例中，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸係U、A或dT (或其經修飾形式)。在一些實施例中，反義鏈(5′端 → 3′端)之位置1之核苷酸與有義鏈形成A:U或U:A鹼基對。

【0147】 含有表2或表4中所列示序列之有義鏈可雜交至任一含有表2或表3中所列示序列之反義鏈，條件係該兩個序列具有在鄰接16、17、18、19、20或21核苷酸序列上具有至少85%互補性之區域。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑具有由表4中任一經修飾序列之經修飾序列組成之有義鏈及由表3中任一經修飾序列之經修飾序列組成之反義鏈。某些代表性序列配對由表5中所展示之雙鏈體編號例示。

【0148】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括由本文所呈現之任一雙鏈體編號所代表之雙鏈體、由其組成或基本上由其組成。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括由本文所呈現之任一雙鏈體編號所代表之任一雙鏈體之有義鏈及反義鏈核苷酸序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括由本文所呈現之任一雙鏈體編號所代表之任一雙鏈體之有義鏈及反義鏈核苷酸序列及靶向基團及/或連接基團，其中靶向基團及/或連接基團共價連接(亦即偶聯)至有義鏈或反義鏈。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包含本文所呈現之任一雙鏈體編號之有義鏈及反義鏈經修飾核苷酸序列。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括本文所呈現之任一雙鏈體編號之有義鏈及反義鏈經修飾核苷酸序列及靶向基團及/或連接基團，其中靶向基團及/或連接基團共價連接至有義鏈或反義鏈。

【0149】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有表2或表5之任一反義鏈/有義鏈雙鏈體之核苷酸序列之反義鏈及有義鏈，且進一步

包括靶向基團或靶向配體。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有表2或表5之任一反義鏈/有義鏈雙鏈體之核苷酸序列之反義鏈及有義鏈，且進一步包括去唾液酸基醣蛋白受體配體靶向基團。

【0150】 靶向基團(含有或不含連接體)可連接至表2、3及4中所揭示之任一有義鏈及/或反義鏈之5′或3′端。連接體(含有或不含靶向基團)可附接至表2、3及4中所揭示之任一有義鏈及/或反義鏈之5′或3′端。

【0151】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有表2或表5之任一反義鏈/有義鏈雙鏈體之核苷酸序列之反義鏈及有義鏈，且進一步包括選自由以下組成之群之靶向配體：(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，其各自如表6中所定義。在一些實施例中，靶向配體係如表6中所定義之(NAG25)或(NAG25)s。在其他實施例中，靶向配體係如表6中所定義之(NAG37)或(NAG37)s。

【0152】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有表3或表4中之任一反義鏈及/或有義鏈核苷酸序列之經修飾核苷酸序列之反義鏈及有義鏈。

【0153】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括具有表5中之任一雙鏈體之任一反義鏈及/或有義鏈核苷酸序列之經修飾核苷酸序列之反義鏈及有義鏈，且進一步包括去唾液酸基醣蛋白受體配體靶向基團。

【0154】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑包括表5之任一雙鏈體、由其組成或基本上由其組成。

表5.具有相應有義鏈及反義鏈編號之HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體

雙鏈體編號	反義鏈編號	有義鏈編號
AD06078	AM08050-AS	AM08049-SS
AD06079	AM08052-AS	AM08051-SS
AD06080	AM08052-AS	AM08053-SS
AD06081	AM08054-AS	AM08051-SS
AD06082	AM08056-AS	AM08055-SS
AD06083	AM08056-AS	AM08057-SS
AD06084	AM08059-AS	AM08058-SS
AD06085	AM08059-AS	AM08060-SS
AD06176	AM08178-AS	AM08177-SS
AD06177	AM08180-AS	AM08179-SS
AD06178	AM08181-AS	AM08177-SS
AD06179	AM08182-AS	AM08177-SS
AD06180	AM08181-AS	AM08183-SS
AD06181	AM08184-AS	AM08177-SS
AD06182	AM08185-AS	AM08177-SS
AD06183	AM08186-AS	AM08177-SS
AD06184	AM08188-AS	AM08187-SS
AD06185	AM08190-AS	AM08189-SS
AD06186	AM08190-AS	AM08191-SS
AD06187	AM08192-AS	AM08191-SS
AD06188	AM08193-AS	AM08191-SS
AD06189	AM08194-AS	AM08191-SS
AD06190	AM08195-AS	AM08189-SS
AD06191	AM08196-AS	AM08055-SS
AD06208	AM08236-AS	AM08235-SS

雙鏈體編號	反義鏈編號	有義鏈編號
AD06209	AM08238-AS	AM08237-SS
AD06210	AM08240-AS	AM08239-SS
AD06211	AM08242-AS	AM08241-SS
AD06212	AM08244-AS	AM08243-SS
AD06213	AM08246-AS	AM08245-SS
AD06214	AM08248-AS	AM08247-SS
AD06215	AM08250-AS	AM08249-SS
AD06216	AM08252-AS	AM08251-SS
AD06217	AM08254-AS	AM08253-SS
AD06218	AM08256-AS	AM08255-SS
AD06219	AM08258-AS	AM08257-SS
AD06220	AM08260-AS	AM08259-SS
AD06221	AM08262-AS	AM08261-SS
AD06222	AM08264-AS	AM08263-SS
AD06223	AM08266-AS	AM08265-SS
AD06224	AM08050-AS	AM08267-SS
AD06225	AM08050-AS	AM08268-SS
AD06226	AM08050-AS	AM08269-SS
AD06227	AM08270-AS	AM08049-SS
AD06228	AM08272-AS	AM08271-SS
AD06229	AM08274-AS	AM08273-SS
AD06230	AM08275-AS	AM08049-SS
AD06244	AM08303-AS	AM08302-SS
AD06245	AM08305-AS	AM08304-SS
AD06246	AM08307-AS	AM08306-SS
AD06247	AM08309-AS	AM08308-SS
AD06248	AM08311-AS	AM08310-SS
AD06249	AM08313-AS	AM08312-SS
AD06250	AM08315-AS	AM08314-SS

雙鏈體編號	反義鏈編號	有義鏈編號
AD06251	AM08317-AS	AM08316-SS
AD06252	AM08319-AS	AM08318-SS
AD06265	AM08341-AS	AM08340-SS
AD06266	AM08343-AS	AM08342-SS
AD06267	AM08345-AS	AM08344-SS
AD06268	AM08347-AS	AM08346-SS
AD06269	AM08348-AS	AM08346-SS
AD06270	AM08343-AS	AM08346-SS
AD06271	AM08350-AS	AM08349-SS
AD06272	AM08352-AS	AM08351-SS
AD06273	AM08354-AS	AM08353-SS
AD06274	AM08356-AS	AM08355-SS
AD06275	AM08356-AS	AM08357-SS
AD06276	AM08192-AS	AM08358-SS
AD06277	AM08190-AS	AM08358-SS
AD06278	AM08366-AS	AM08365-SS
AD06279	AM08367-AS	AM08346-SS
AD06280	AM08352-AS	AM08368-SS
AD06281	AM08356-AS	AM08353-SS

【0155】 在一些實施例中，以鹽、混合鹽或游離酸之形式來製備或提供HSD17B13 RNAi藥劑。在遞送至表現HSD17B13基因之細胞時，本文所闡述之RNAi藥劑會抑制或敲低一或多種HSD17B13基因之活體內及/或活體外表現。

靶向配體或基團、連接基團及遞送媒劑

【0156】 在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑偶聯至一或多種非核苷酸基團，該等非核苷酸基團包含(但不限於)靶向基團、連接基團、靶向配體、遞送聚合物或遞送媒劑。非核苷酸基團可增強RNAi藥劑之靶

向、遞送或附接。靶向基團及連接基團之實例提供於表6中。非核苷酸基團可共價連接至有義鏈及/或反義鏈之3′及/或5′端。在一些實施例中，HSD17B13 RNAi藥劑含有連接至有義鏈之3′及/或5′端之非核苷酸基團。在一些實施例中，非核苷酸基團連接至HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈之5′端。非核苷酸基團可直接或經由連接體/連接基團間接連接至RNAi藥劑。在一些實施例中，非核苷酸基團經由不穩定、可裂解或可逆鍵或連接體連接至RNAi藥劑。

【0157】 在一些實施例中，非核苷酸基團增強了其所附接RNAi藥劑或偶聯物之藥物動力學或生物分佈性質，從而改良了該RNAi藥劑或偶聯物之細胞-或組織特異性分佈及細胞特異性攝取。在一些實施例中，非核苷酸基團增強了RNAi藥劑之胞吞作用。

【0158】 靶向基團或靶向部分增強了其所附接偶聯物或RNAi藥劑之藥物動力學或生物分佈性質，從而改良了該偶聯物或RNAi藥劑之細胞特異性(在一些情形下，包含器官特異性)分佈及細胞特異性(或器官特異性)攝取。靶向基團可為單價、二價、三價、四價，或針對其所指向之靶具有更高化合價。代表性靶向基團包含(但不限於)對細胞表面分子具有親和力之化合物、細胞受體配體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段及對細胞表面分子具有親和力之抗體模擬物。

【0159】 在一些實施例中，使用連接體(例如PEG連接體)或一個、兩個或三個無鹼基及/或核糖醇(無鹼基核糖)殘基(其可中一些情況下用作連接體)使靶向基團連接至RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向配體包括半乳糖衍生物簇。

【0160】 可合成在5′-末端及/或3′-末端具有反應性基團(例如胺基，

亦在本文中稱為胺)之本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑。可隨後使用業內典型方法且使用反應性基團來附接靶向部分。

【0161】 在一些實施例中，靶向基團包括去唾液酸基醣蛋白受體配體。如本文中所使用，去唾液酸基醣蛋白受體配體係含有對去唾液酸基醣蛋白受體具有親和力之化合物之配體。如本文所述，去唾液酸基醣蛋白受體高度表現於肝細胞上。在一些實施例中，去唾液酸基醣蛋白受體配體包含一或多種半乳糖衍生物或由其組成。如本文中所使用，術語半乳糖衍生物包含半乳糖及對去唾液酸基醣蛋白受體具有等於或大於半乳糖之親和力之親和力的半乳糖衍生物。半乳糖衍生物包含(但不限於)：半乳糖、半乳糖胺、N-甲醯基半乳糖胺、N-乙醯基-半乳糖胺、N-丙醯基-半乳糖胺、N-正丁醯基-半乳糖胺及N-異丁醯基半乳糖胺(例如參見：S.T. Iobst及K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686)。業內已知可用於使寡核苷酸及其他分子活體內靶向肝之半乳糖衍生物及半乳糖衍生物簇(例如參見Baenziger及Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620；Connolly等人，1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945)。

【0162】 已在活體內使用半乳糖衍生物經由結合至表現於肝細胞表面上之去唾液酸基醣蛋白受體來將分子靶向肝細胞。去唾液酸基醣蛋白受體配體與去唾液酸基醣蛋白受體之結合可促進肝細胞細胞特異性靶向及肝細胞中之分子胞吞作用。去唾液酸基醣蛋白受體配體可為單體(例如具有單一半乳糖衍生物，亦稱為單價或單齒)或多聚體(例如具有多個半乳糖衍生物)。可使用業內已知方法將半乳糖衍生物或半乳糖衍生物簇附接至RNAi藥劑之有義鏈或反義鏈之3′或5′端。靶向配體(例如半乳糖衍生物簇)之製備闡述於(例如)頒予Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.之國際專利申

請公開案第WO 2018/044350號及頒予Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.之國際專利申請公開案第WO 2017/156012號中，二者之全部內容之內容以引用方式併入本文中。

【0163】 如本文中所使用，半乳糖衍生物簇包括具有兩個至四個末端半乳糖衍生物之分子。末端半乳糖衍生物經由其C-1碳附接至分子。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇係半乳糖衍生物三聚體(亦稱為三分支半乳糖衍生物或三價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括三個N-乙醯基-半乳糖胺。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇係半乳糖衍生物四聚體(亦稱為四分支半乳糖衍生物或四價半乳糖衍生物)。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括四個N-乙醯基-半乳糖胺。

【0164】 如本文中所使用，半乳糖衍生物三聚體含有三個半乳糖衍生物，每一半乳糖衍生物連接至中心分支點。如本文中所使用，半乳糖衍生物四聚體含有四個半乳糖衍生物，每一半乳糖衍生物連接至中心分支點。半乳糖衍生物可經由醣之C-1碳附接至中心分支點。在一些實施例中，半乳糖衍生物經由連接體或間隔體連接至分支點。在一些實施例中，連接體或間隔體係撓性親水性間隔體，例如PEG基團(*例如參見*美國專利第5,885,968號；Biessen等人，J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546)。在一些實施例中，PEG間隔體係PEG_3間隔體。分支點可為允許三個半乳糖衍生物附接且進一步允許分支點附接至RNAi藥劑之任一小分子。分支點基團之一實例係二-離胺酸或二-麩胺酸鹽。分支點與RNAi藥劑之附接可經由連接體或間隔體發生。在一些實施例中，連接體或間隔體包括撓性親水性間隔體，例如(但不限於) PEG間隔體。在一些實施例中，

連接體包括剛性連接體，例如環狀基團。在一些實施例中，半乳糖衍生物包括N-乙醯基-半乳糖胺或由其組成。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括半乳糖衍生物四聚體，該四聚體可為(例如) N-乙醯基-半乳糖胺四聚體。

【0165】 本發明實施例包含用於將HSD17B13 RNAi藥劑活體內遞送至肝細胞之醫藥組合物。該等醫藥組合物可包含(例如)偶聯至半乳糖衍生物簇之HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，半乳糖衍生物簇包括半乳糖衍生物三聚體(其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺三聚體)或半乳糖衍生物四聚體(其可為例如N-乙醯基-半乳糖胺四聚體)。

【0166】 靶向配體或靶向基團可連接至本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑之有義鏈或反義鏈之3′或5′端。

【0167】 靶向配體包含(但不限於)如表6中所定義之(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)及(NAG39)s。業內已知其他靶向基團及靶向配體，包含半乳糖簇靶向配體。

【0168】 在一些實施例中，連接基團偶聯至RNAi藥劑。連接基團促進了藥劑與靶向基團、遞送聚合物或遞送媒劑之共價鍵聯。連接基團可連接至RNAi藥劑有義鏈或反義鏈之3′及/或5′端。在一些實施例中，連接基團連接至RNAi藥劑有義鏈。在一些實施例中，連接基團偶聯至RNAi藥

劑有義鏈之5′或3′端。在一些實施例中，連接基團偶聯至RNAi藥劑有義鏈之5′端。連接基團之實例可包含(但不限於)：反應性基團(例如一級胺及炔烴)、烷基、無鹼基核苷酸、核糖醇(無鹼基核糖)及/或PEG基團。

【0169】 在一些實施例中，靶向基團內部連接至RNAi藥劑之有義鏈及/或反義鏈上之核苷酸。在一些實施例中，靶向基團經由連接體連接至RNAi藥劑。

【0170】 連接體或連接基團兩個原子之間經由一或多個共價鍵連接一個化學基團(例如RNAi藥劑)或所關注區段與另一化學基團(例如靶向基團或遞送聚合物)或所關注區段之連結。不穩定鍵聯含有不穩定鍵。鍵聯可視情況包含增加兩個接合原子之間之距離之間隔體。間隔體可進一步為鍵聯增加撓性及/或長度。間隔體包含(但不限於)烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基及芳炔基；其各自可含有一或多個雜原子、雜環、胺基酸、核苷酸及醣。間隔體基團已為業內所熟知且前述清單並不意欲限制闡述範圍。

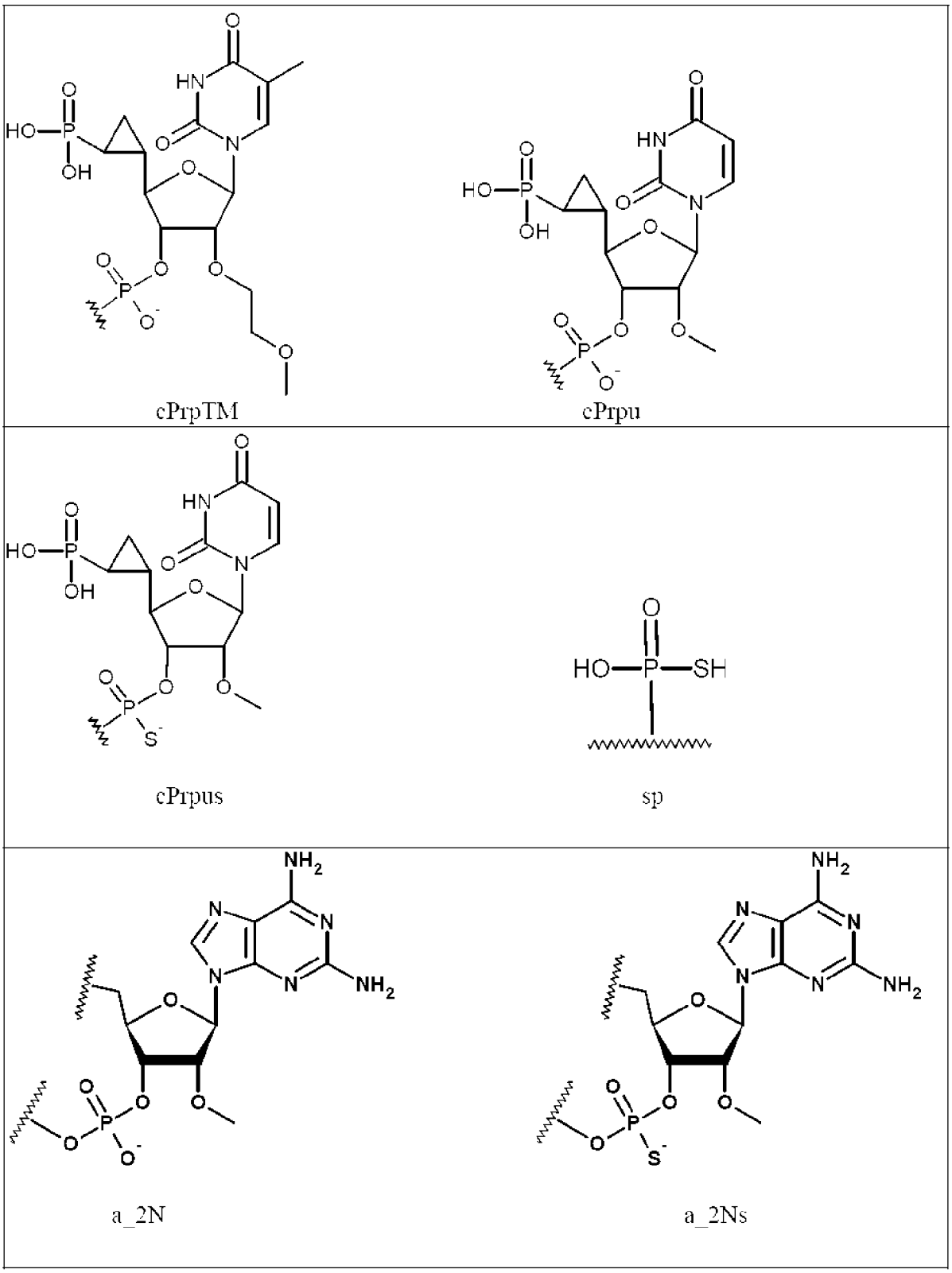
【0171】 在一些實施例中，在兩種或更多種RNAi藥劑包含於單一組合物時，每一RNAi藥劑可連接至相同靶向基團或兩種不同靶向基團(亦即具有不同化學結構之靶向基團)。在一些實施例中，在不使用其他連接體下使靶向基團連接至本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團本身經設計以具有連接體或其他位點以促進易於存在之偶聯。在一些實施例中，在兩種或更多種HSD17B13 RNAi藥劑包含於單一物質時，每一RNAi藥劑可利用相同連接體或不同連接體(亦即具有不同化學結構之連接體)。

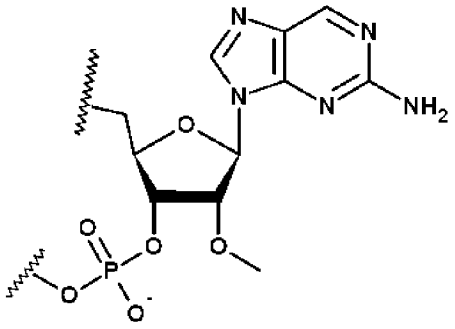
【0172】 表2、3或4中所列示之任一HSD17B13 RNAi藥劑核苷酸序

列(不論經修飾抑或未經修飾)可含有3′及/或5′靶向基團或連接基團。表3或4中所列示或本文另外所闡述含有3′或5′靶向基團或連接基團之任一HSD17B13 RNAi藥劑序列可替代地不含3′或5′靶向基團或連接基團，或可含有不同3′或5′靶向基團或連接基團(包含(但不限於)表6中所繪示者)。表5中所列示之任一HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體(不論經修飾或未經修飾)可進一步包括靶向基團或連接基團(包含(但不限於)表6中所繪示者)，且靶向基團或連接基團可附接至HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體之有義鏈或反義鏈之3′或5′末端。

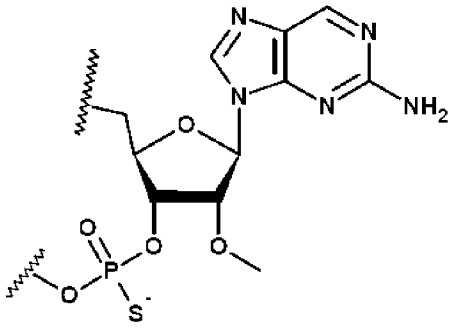
【0173】 靶向基團及連接基團(其在組合時可形成靶向配體)之實例提供於表6中。表4提供具有連接至5′或3′端之靶向基團或連接基團之HSD17B13 RNAi藥劑有義鏈之若干實施例。

表6.代表各種經修飾核苷酸、靶向配體或靶向基團、封端殘基及連接基團之結構





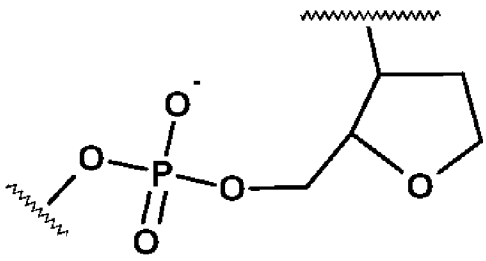
pu_2N



pu_2Ns

在內部定位於寡核苷酸中時：

朝向寡核苷酸之5´端之鍵聯

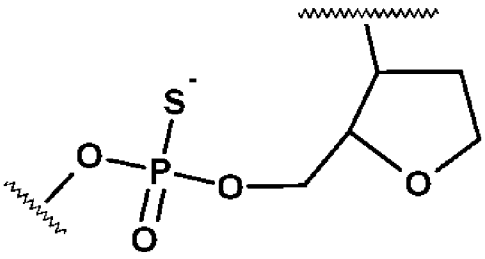


朝向寡核苷酸之3´端之鍵聯

(invAb)

在內部定位於寡核苷酸中時：

朝向寡核苷酸之5´端之鍵聯

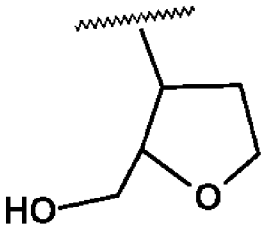


朝向寡核苷酸之3´端之鍵聯

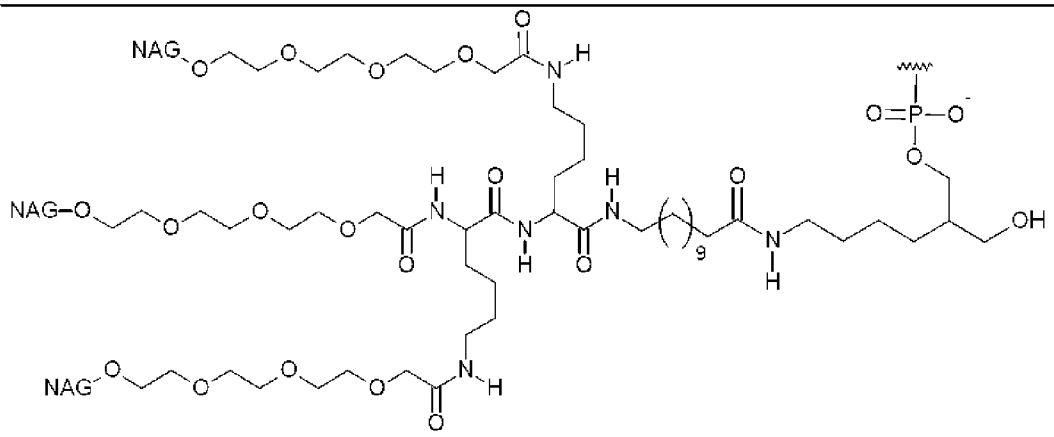
(invAb)s

在定位於寡核苷酸之3′末端處時：

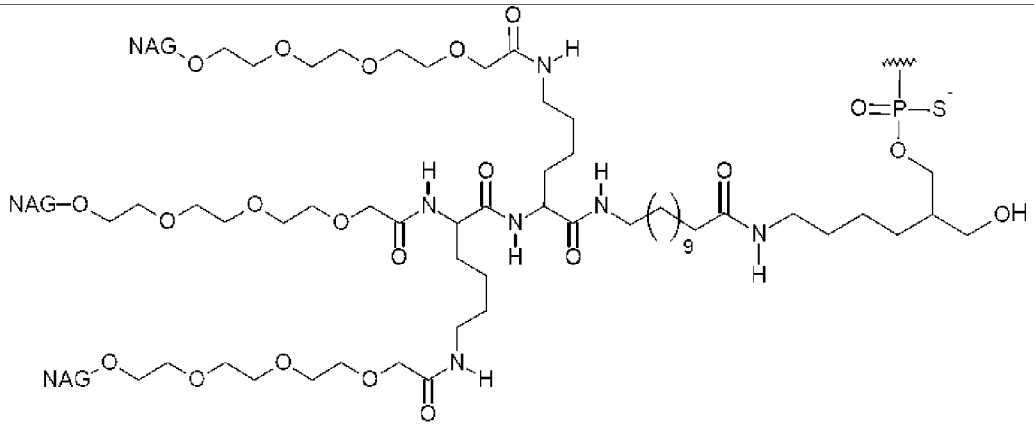
朝向寡核苷酸之5′端之鍵聯



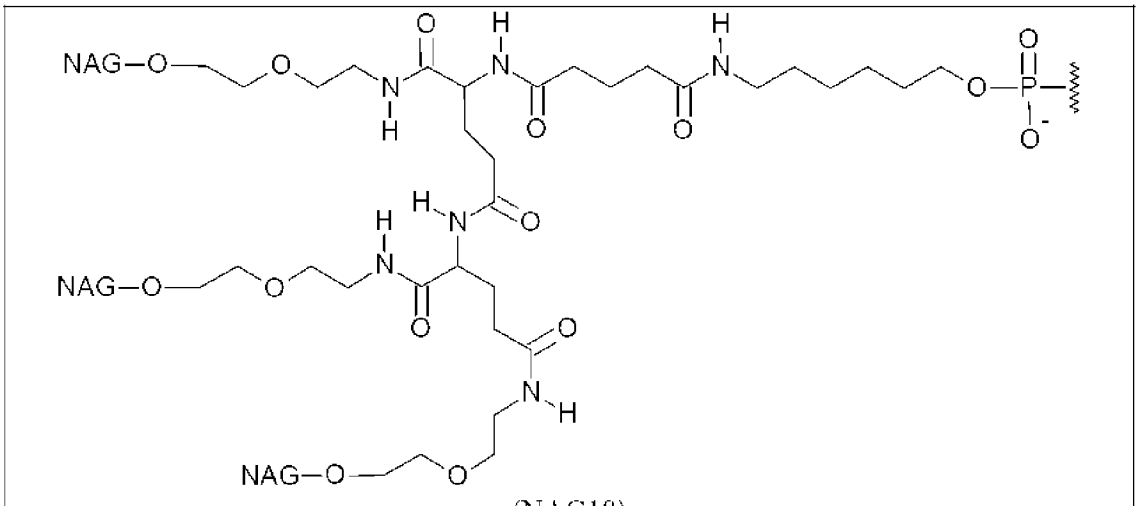
(invAb)



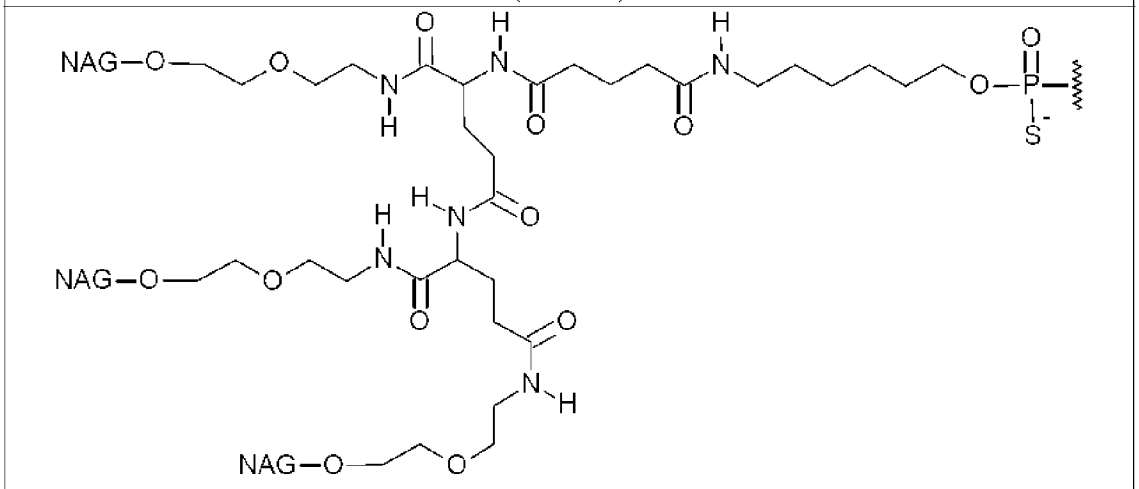
(NAG13)



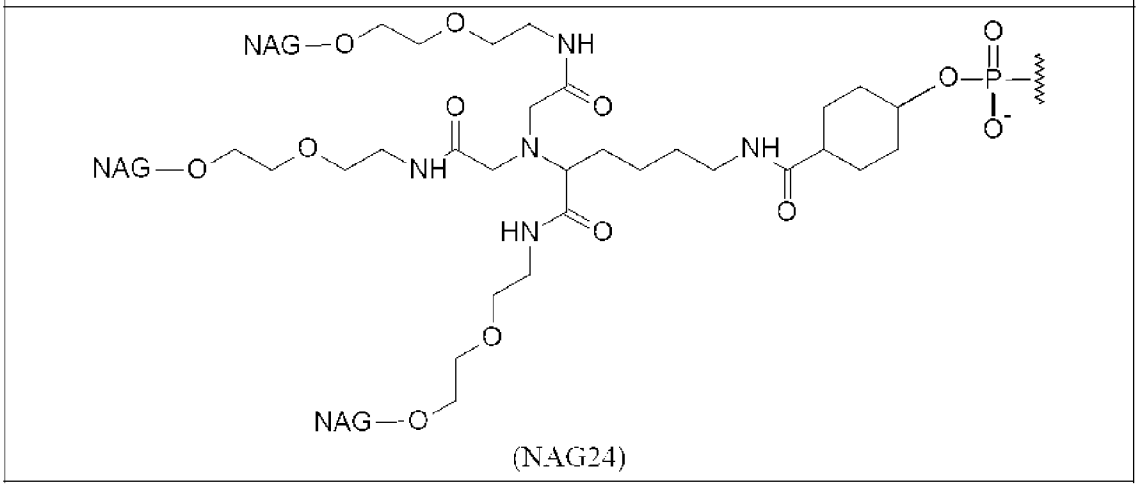
(NAG13)s



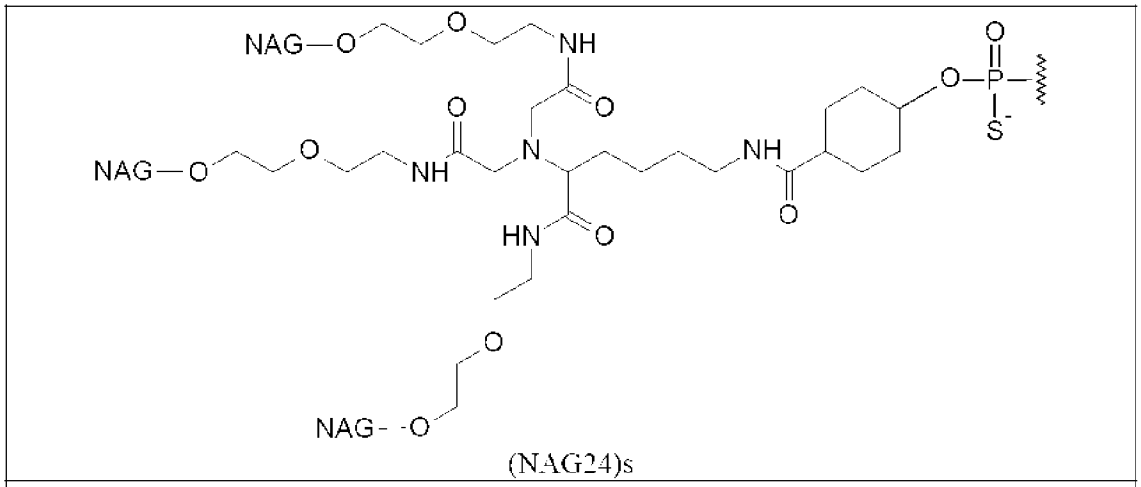
(NAG18)



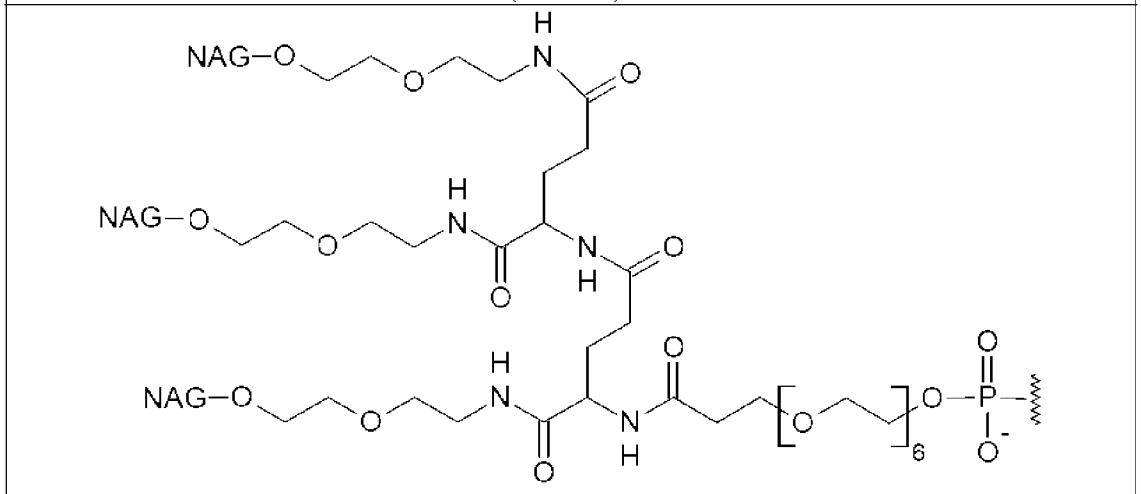
(NAG18)s



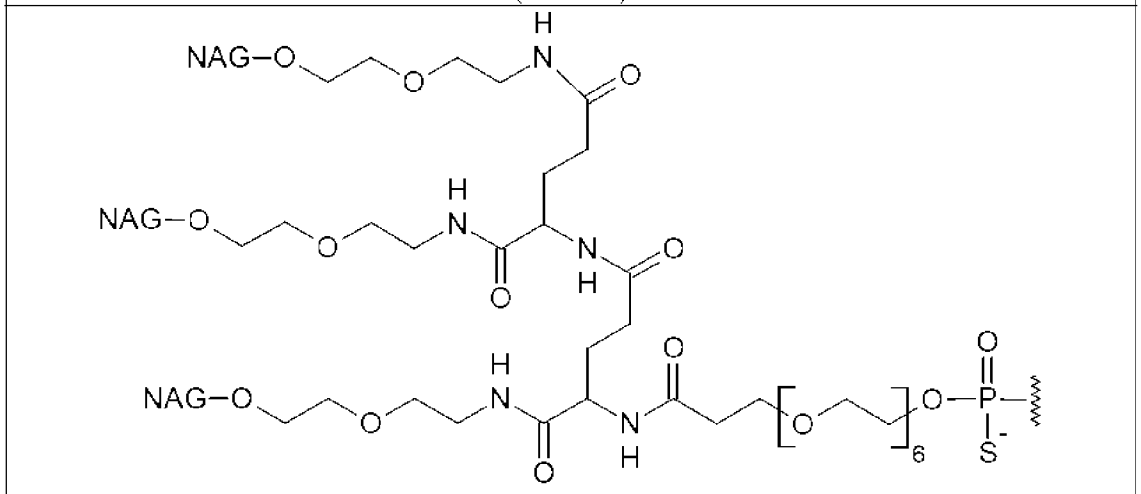
(NAG24)



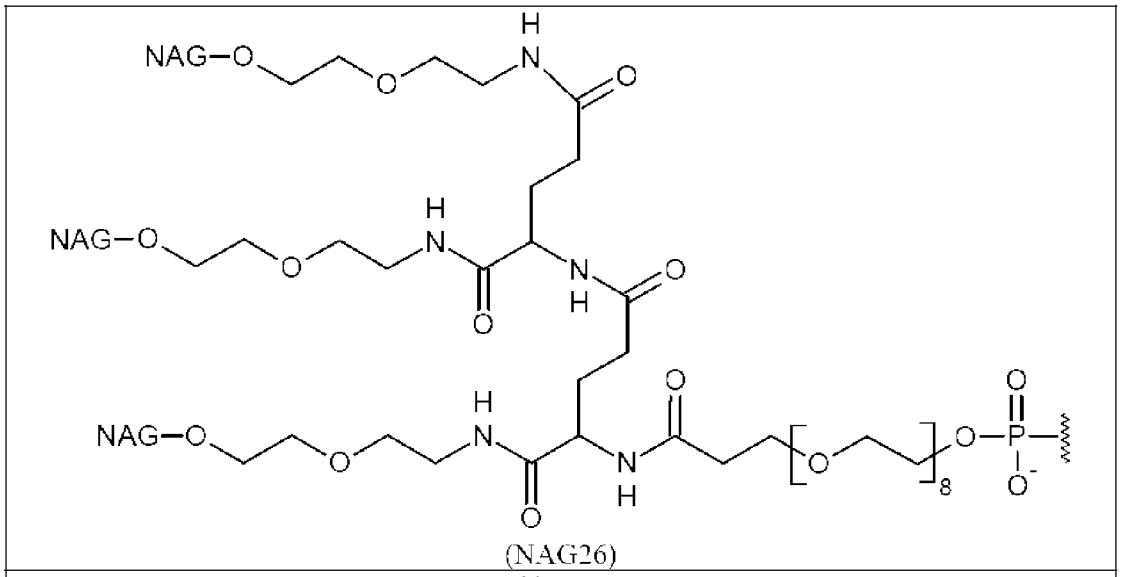
(NAG24)s



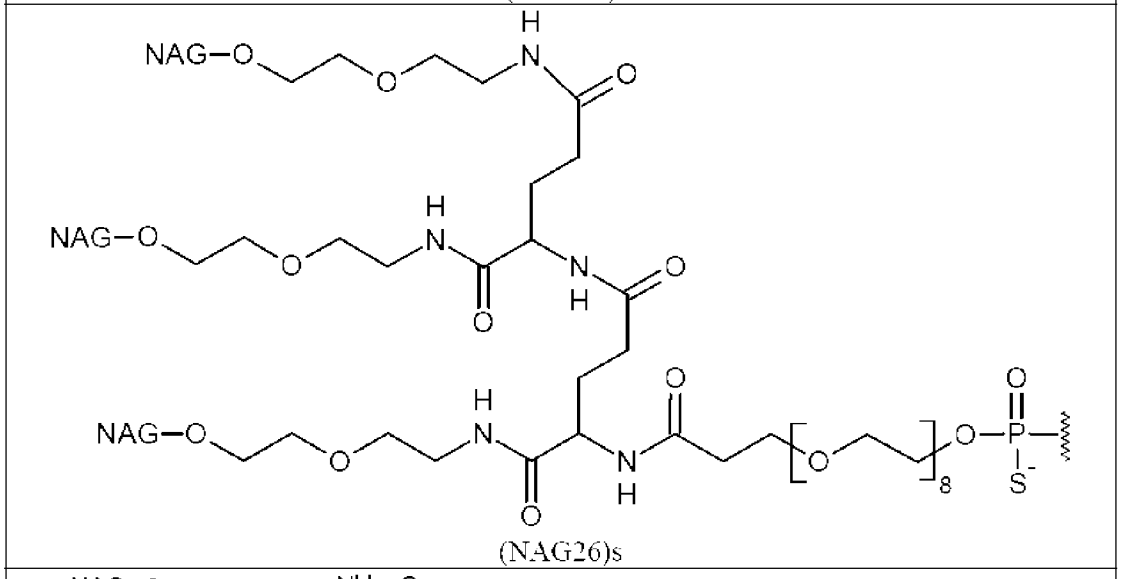
(NAG25)



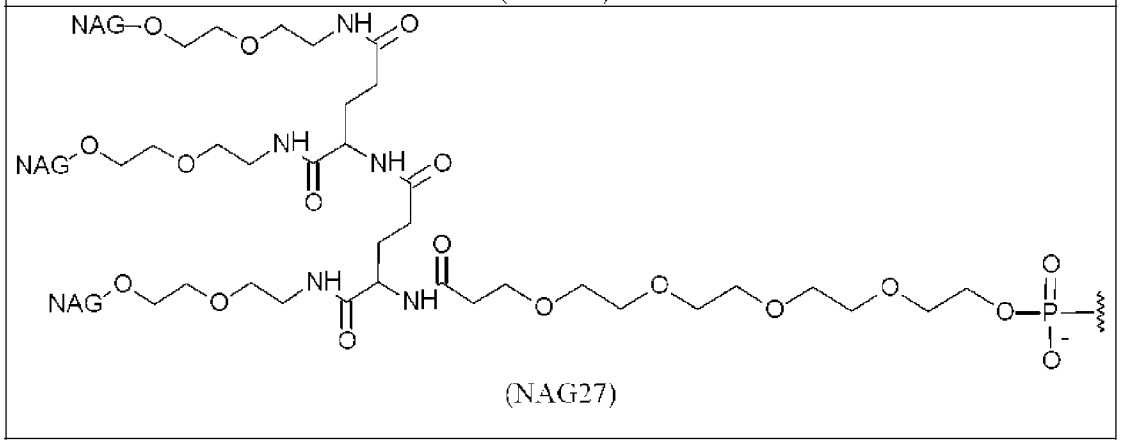
(NAG25)s



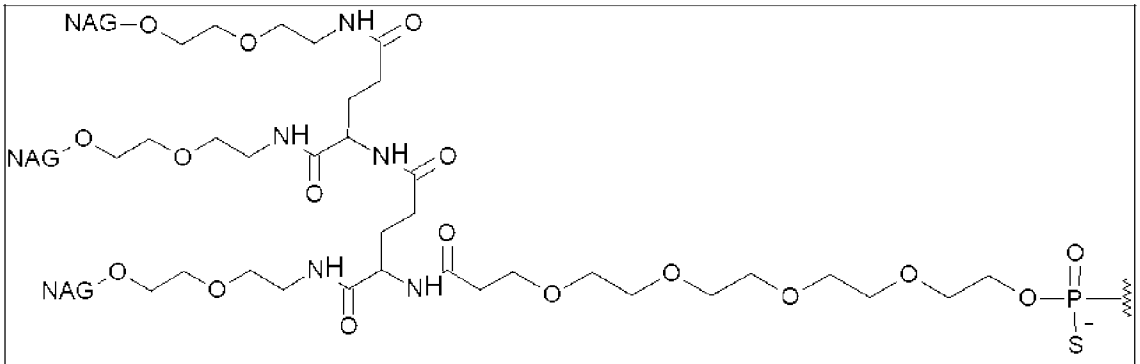
(NAG26)



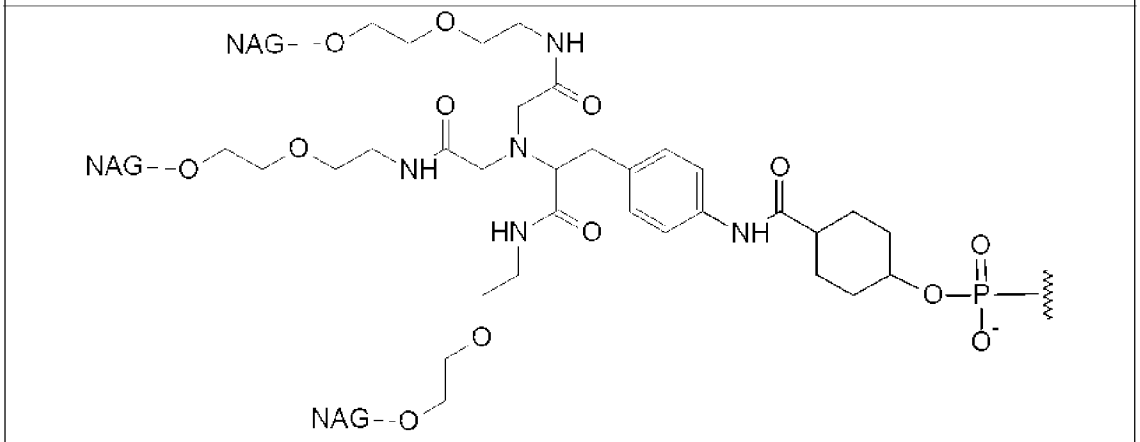
(NAG26)s



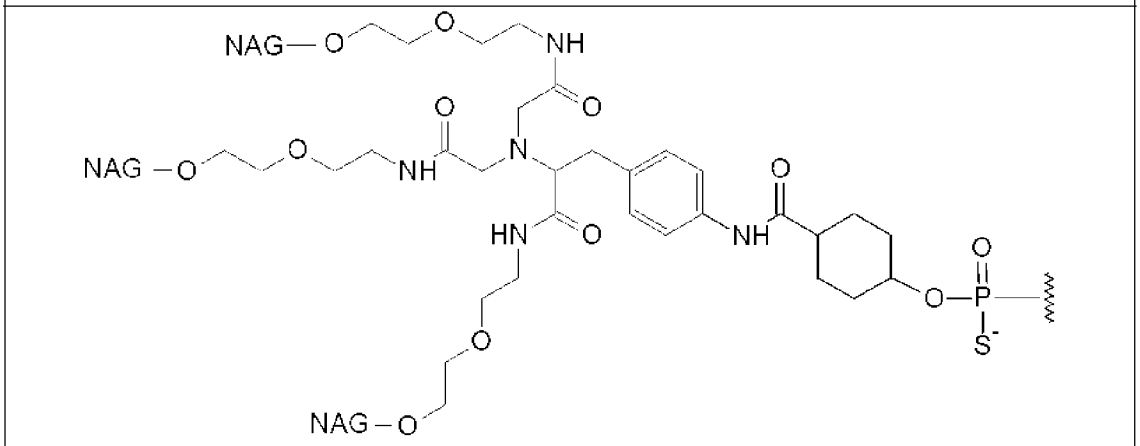
(NAG27)



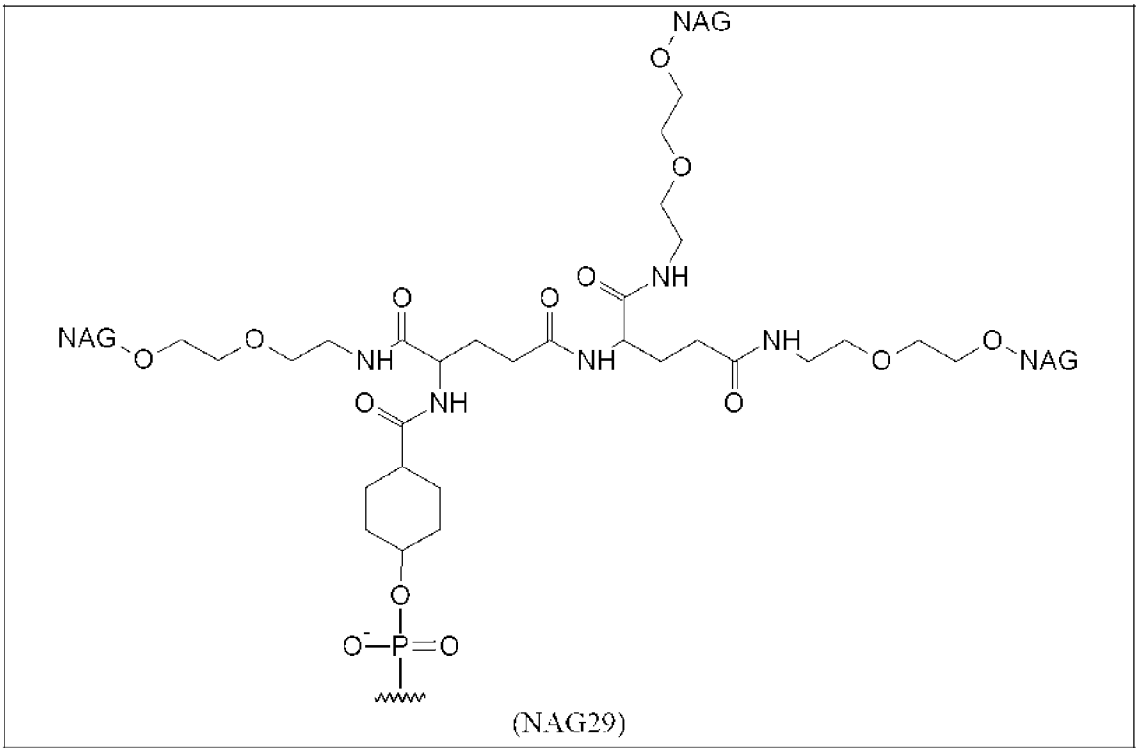
(NAG27)s



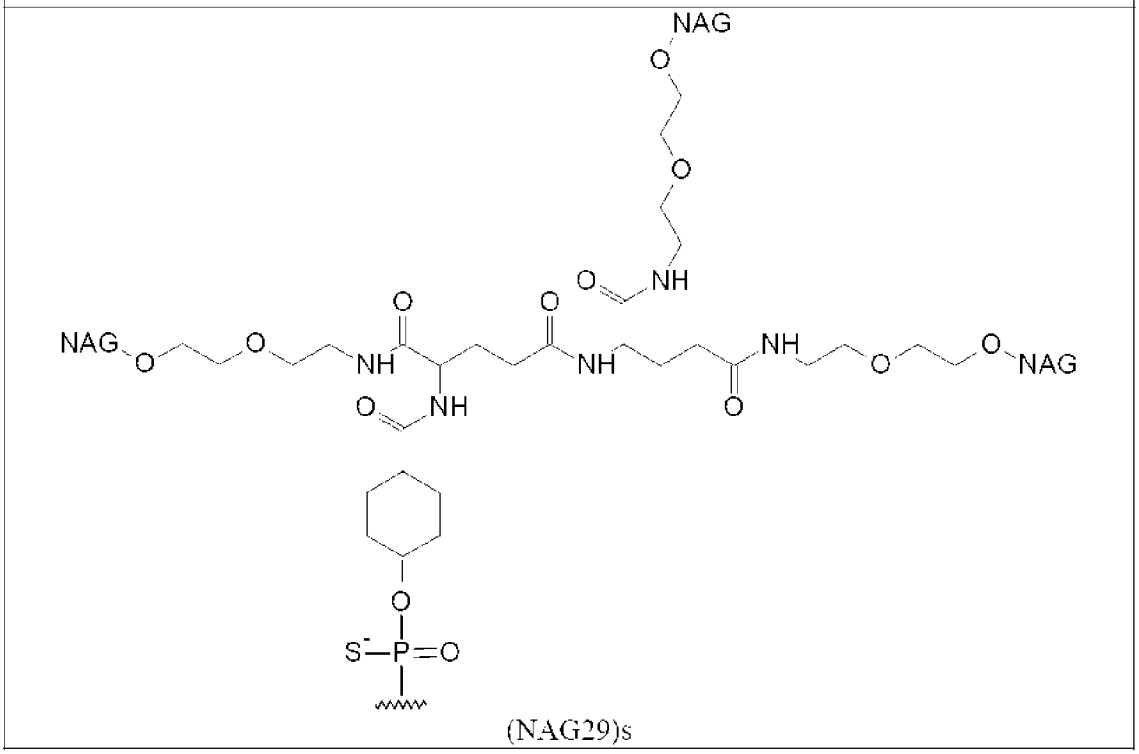
(NAG28)



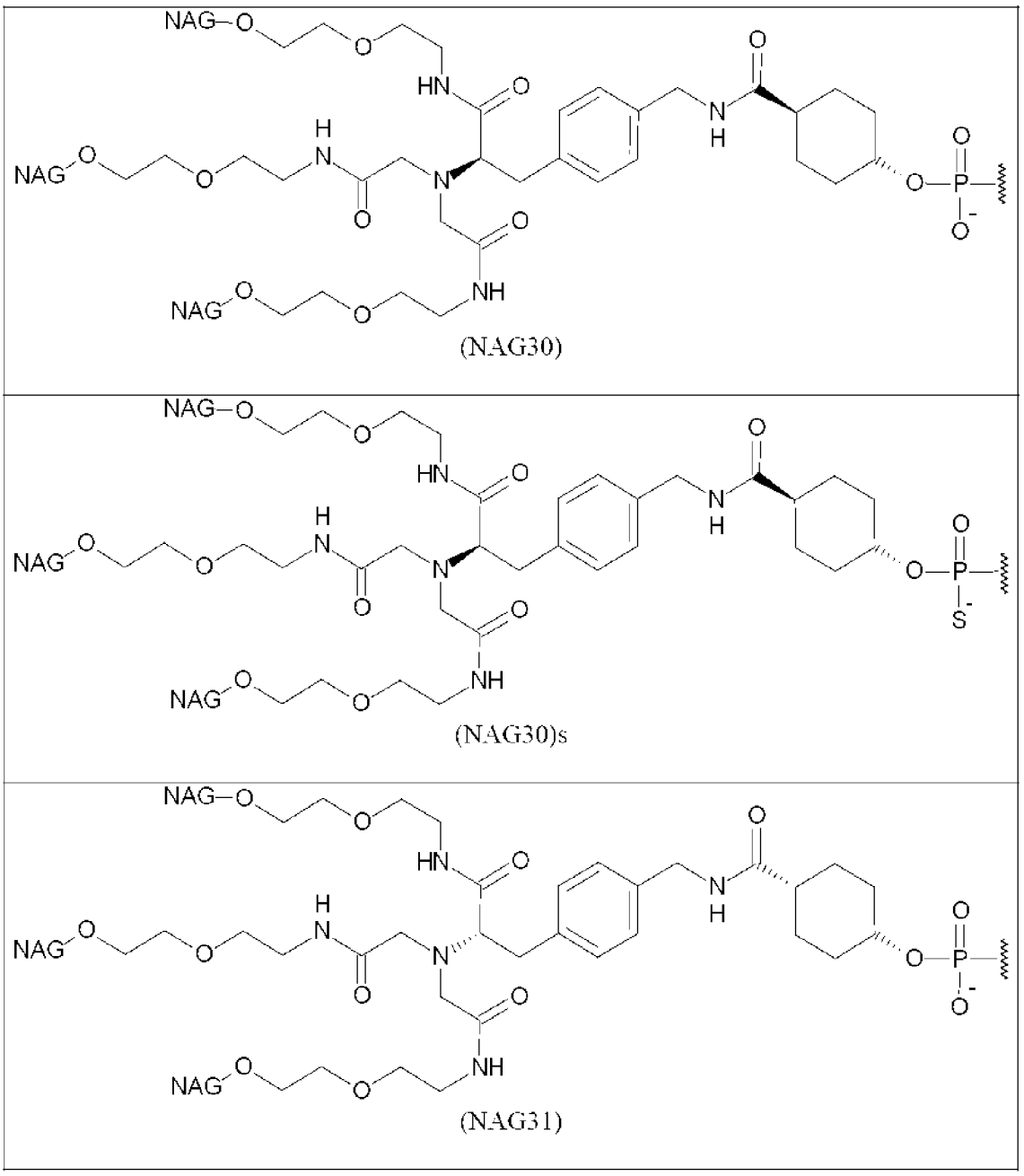
(NAG28)s

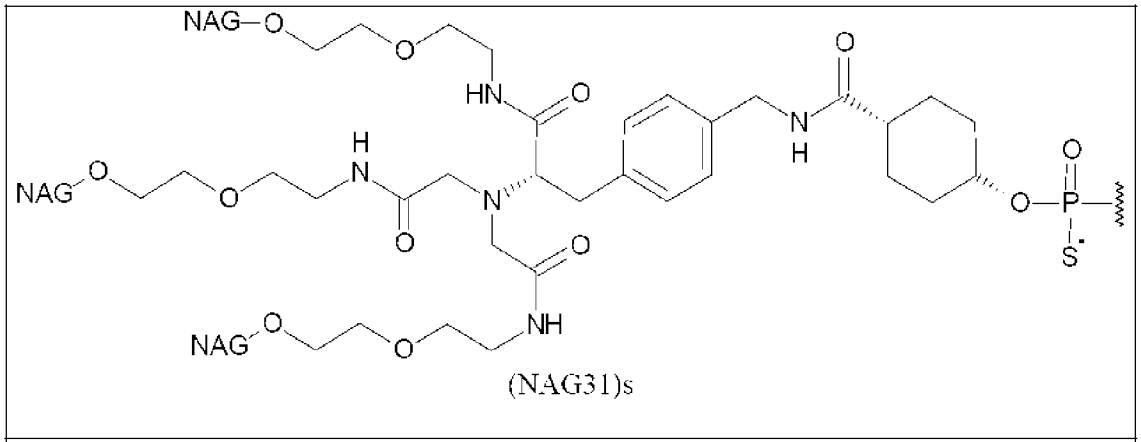


(NAG29)

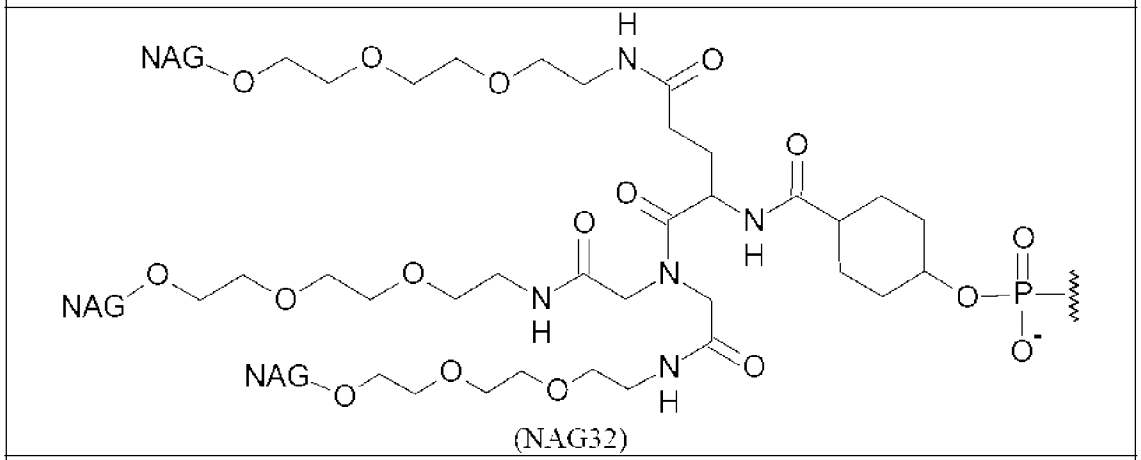


(NAG29)s

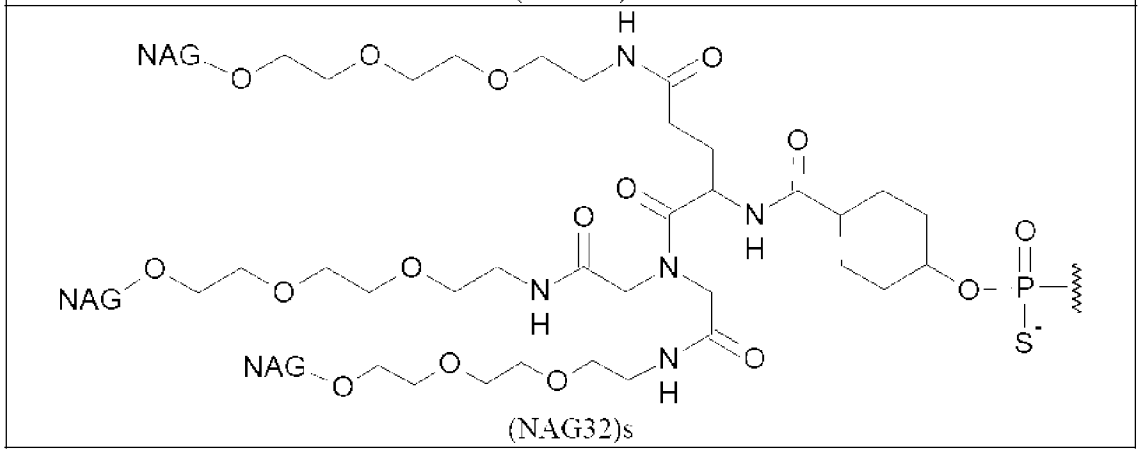

NAG—O
O
HN
O
H
N
O
N
H
NAG
O
O
N
O
O
P
O
-
O
O
NAG
O
O
NH
(NAG30)
NAG—O
O
HN
O
H
N
O
N
H
NAG
O
O
N
O
O
P
S
-
O
O
NAG
O
O
NH
(NAG30)s
NAG—O
O
HN
O
H
N
O
N
H
NAG
O
O
N
O
O
P
O
-
O
O
NAG
O
O
NH
(NAG31)



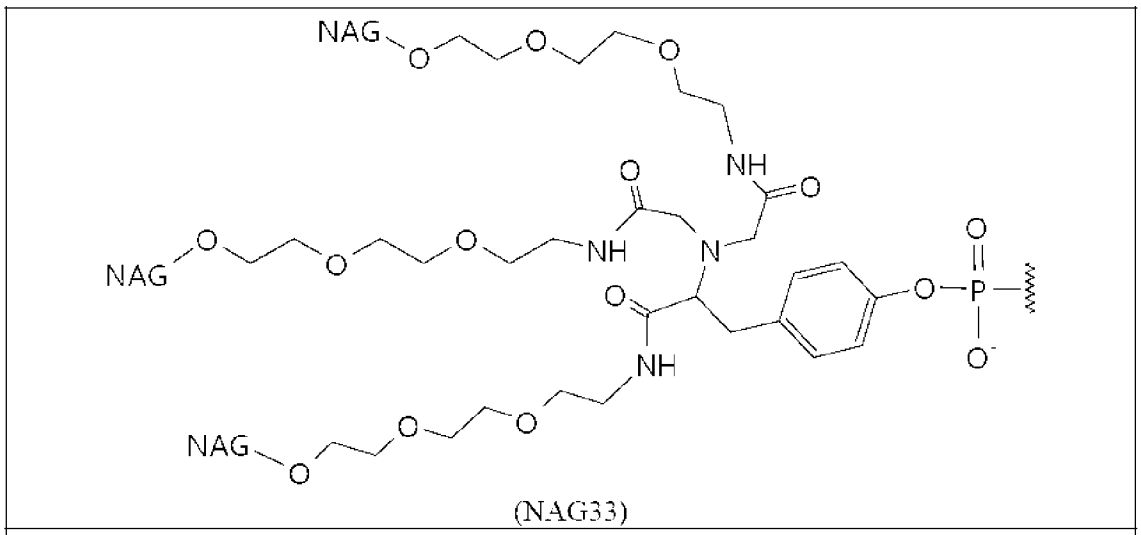
(NAG31)s



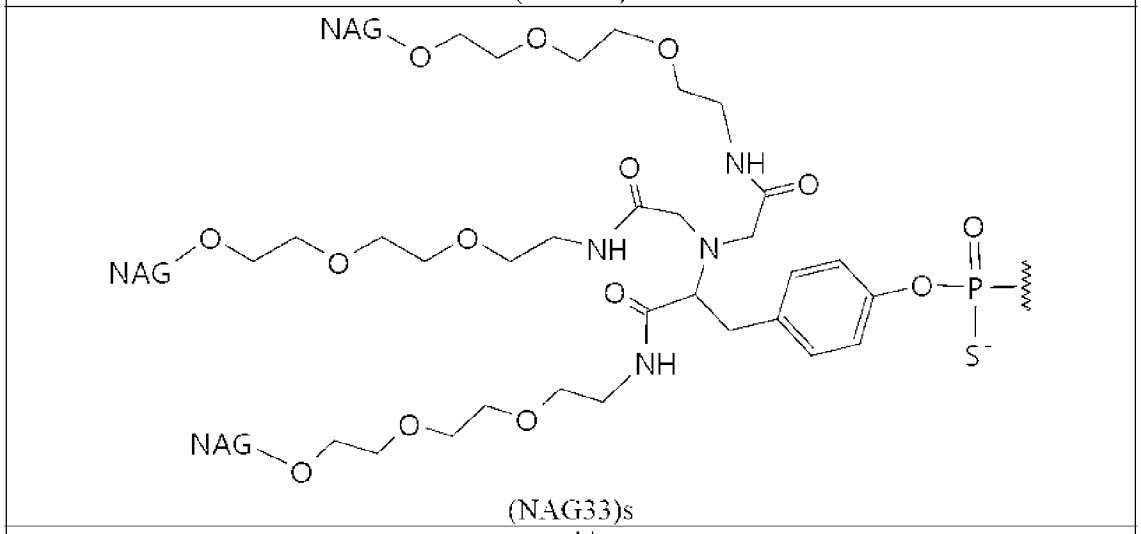
(NAG32)



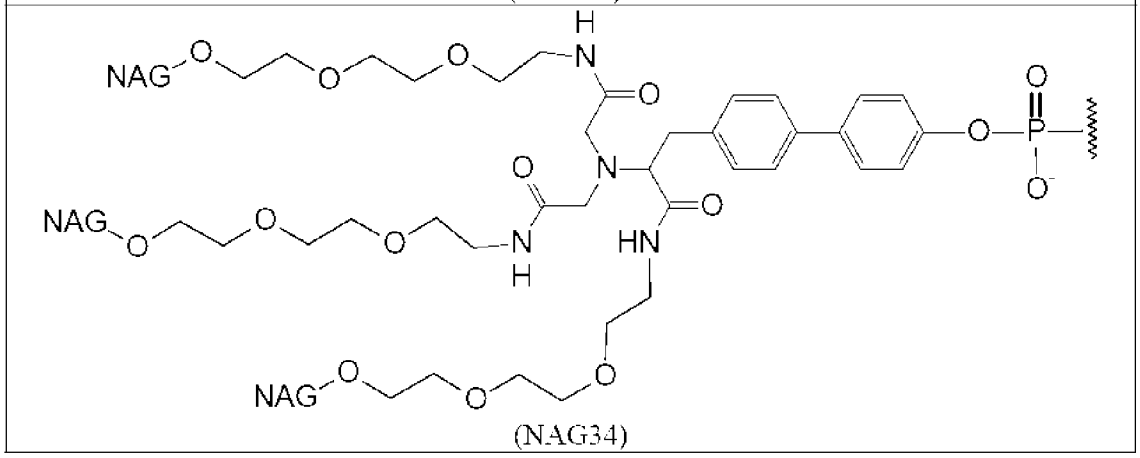
(NAG32)s



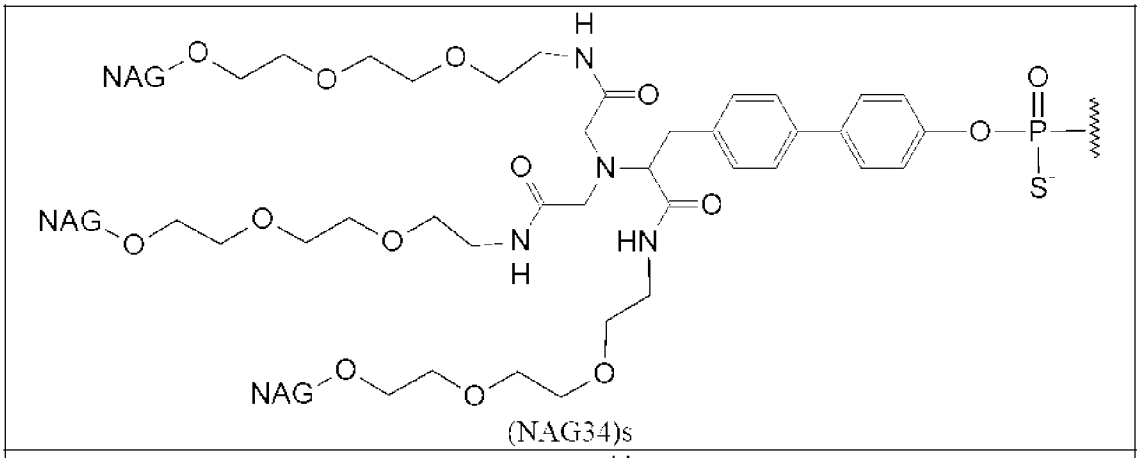
(NAG33)



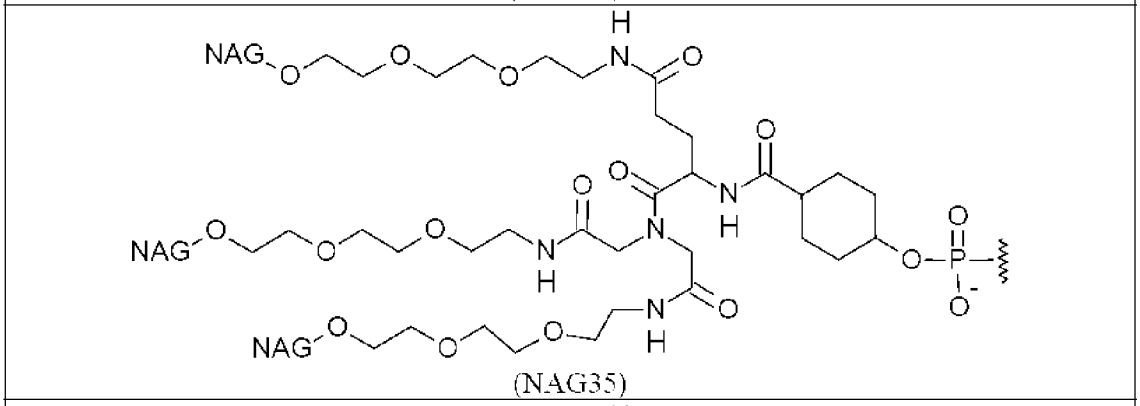
(NAG33)s



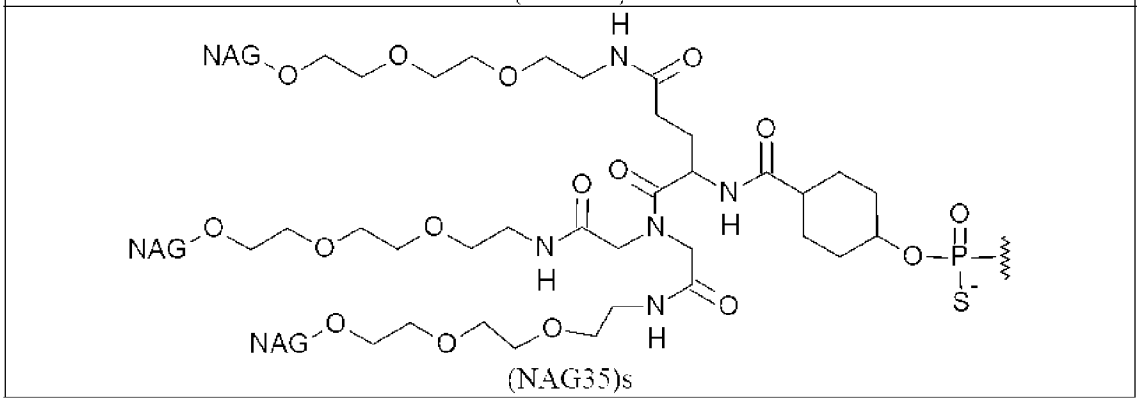
(NAG34)



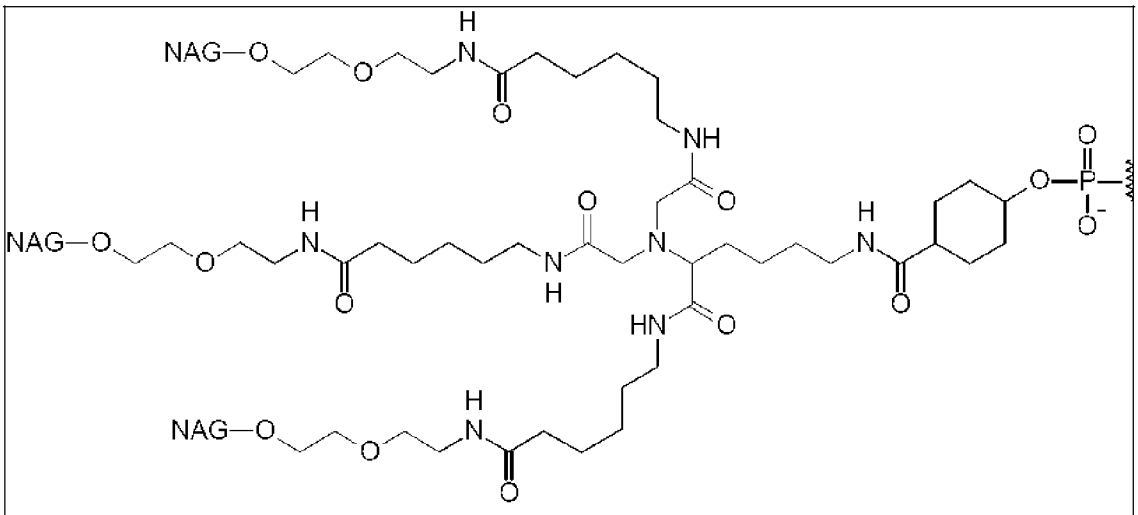
(NAG34)s



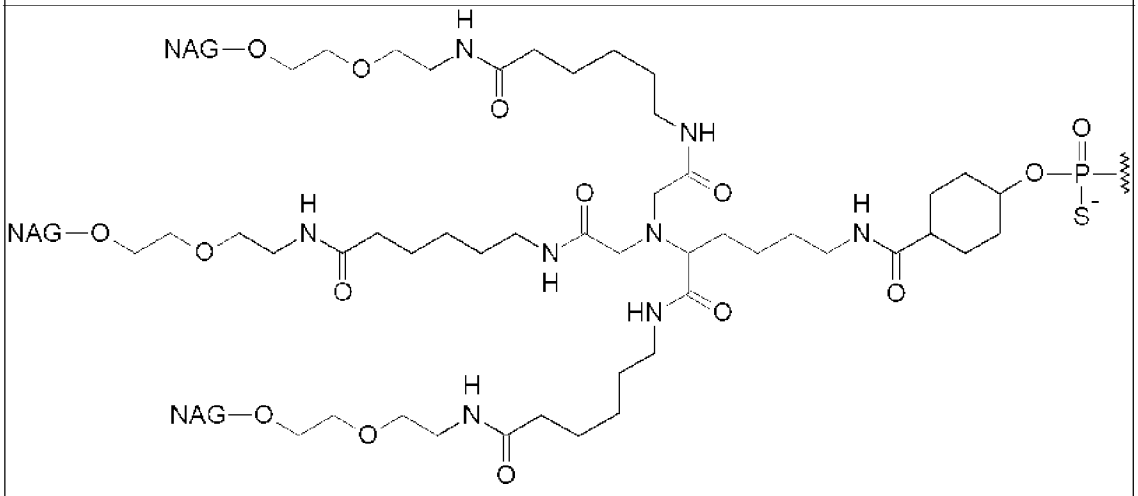
(NAG35)



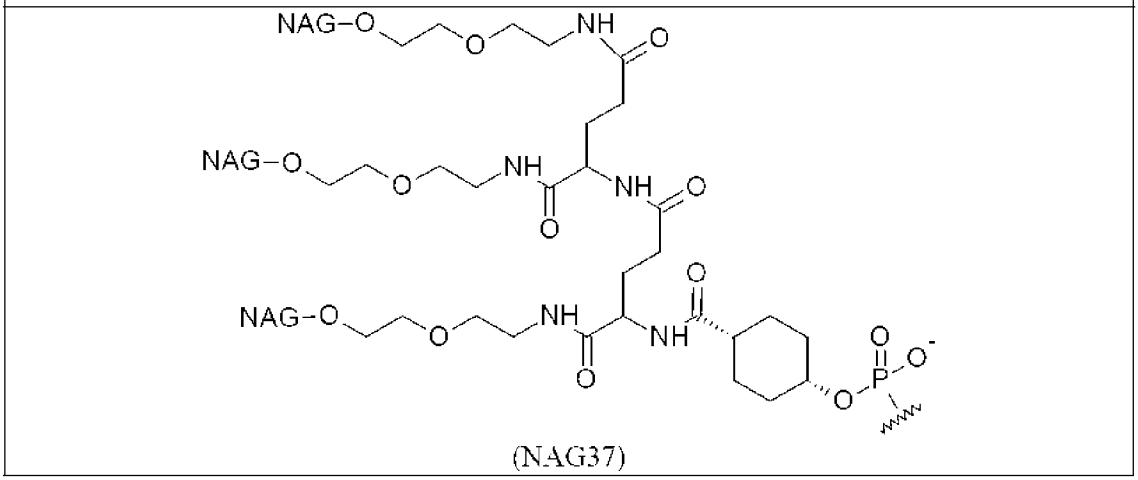
(NAG35)s



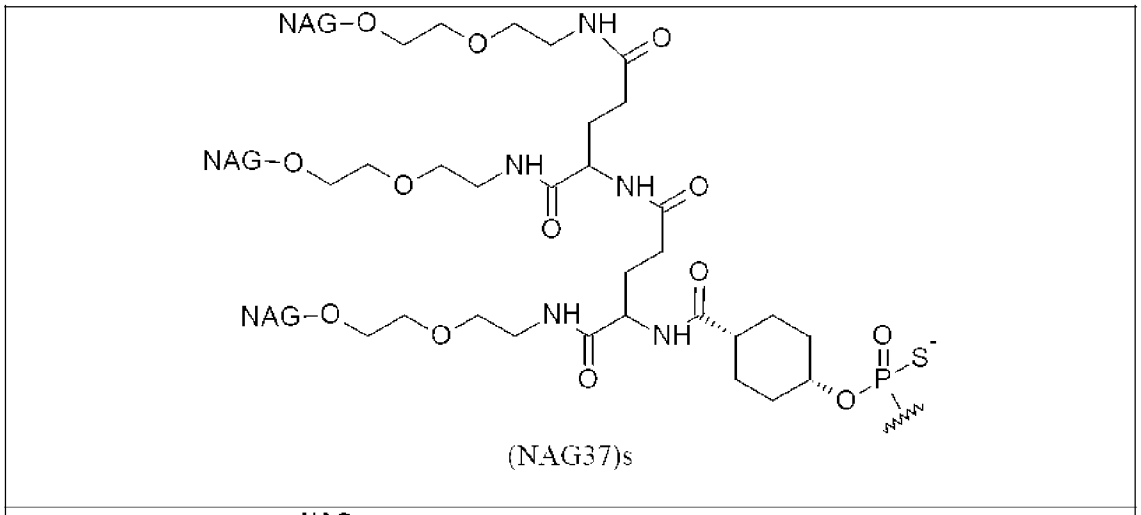
(NAG36)



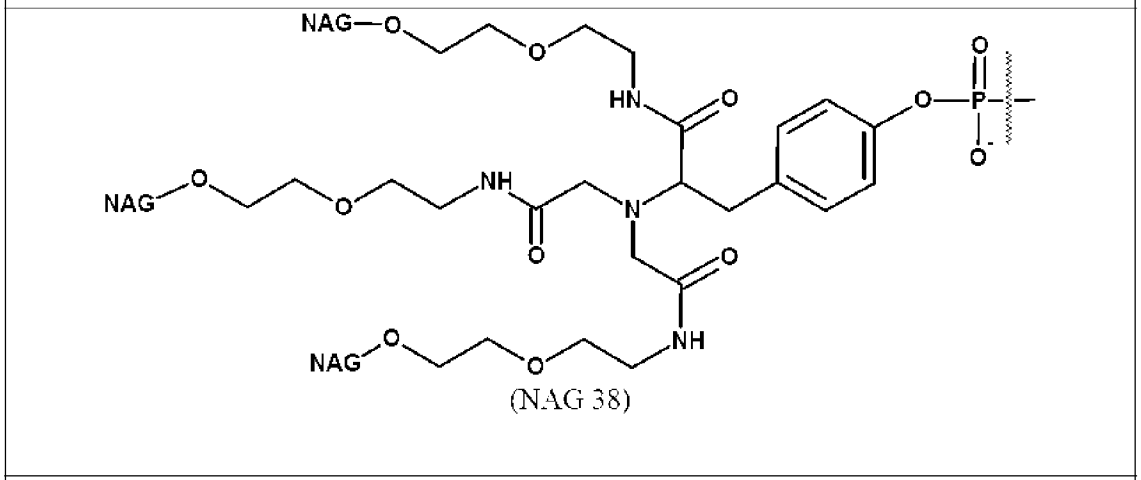
(NAG36)s



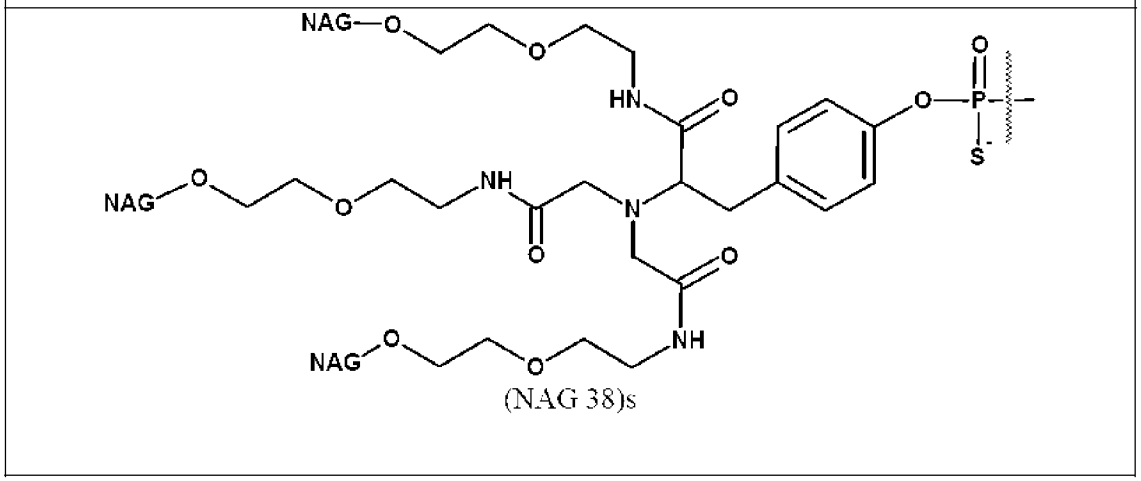
(NAG37)



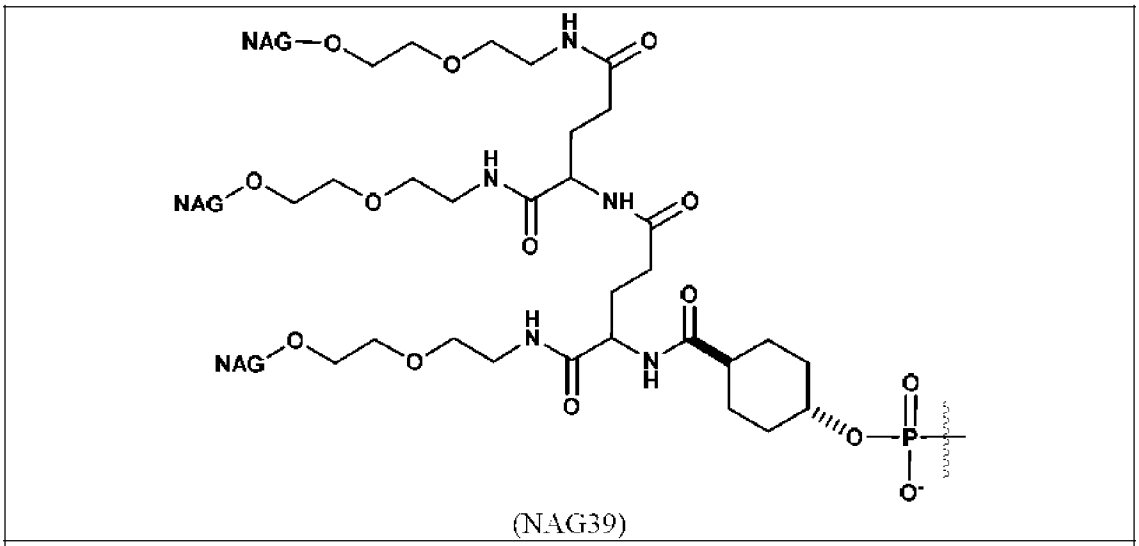
(NAG37)s



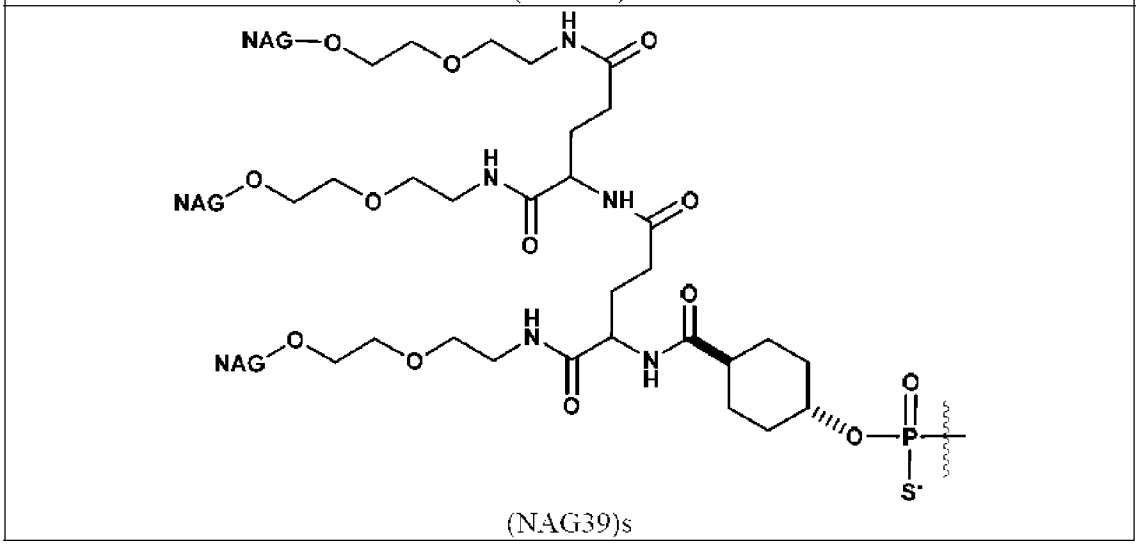
(NAG 38)



(NAG 38)s



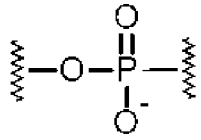
(NAG39)

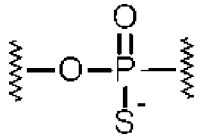


(NAG39)s

【0174】 在表6中之上述結構之每一者中，NAG包括N-乙醯基-半乳糖胺或另一半乳糖衍生物，如熟習此項技術者所理解應根據上述結構及本文所提供之闡述進行連接。舉例而言，在一些實施例中，所提供結構中之NAG係N-乙醯基-半乳糖胺。

【0175】 每一(NAGx)可經由磷酸酯基團(如在(NAG25)、(NAG30)及(NAG31)中)或硫代磷酸酯基團(如(NAG25)s、(NAG29)s、(NAG30)s、(NAG31)s或(NAG37)s)或另一連接基團附接至HSD17B13 RNAi藥劑。





磷酸酯基團　硫代磷酸酯基團

可使用業內已知之其他連接基團。

【0176】在一些實施例中，可使用遞送媒劑來將RNAi藥劑遞送至細胞或組織中。遞送媒劑係改良RNAi藥劑至細胞或組織之遞送之化合物。遞送媒劑可包含(但不限於)以下物質或由其組成：聚合物(例如兩親性聚合物、膜活性聚合物)、肽、蜂毒肽、蜂毒樣肽(MLP)、脂質、可逆修飾之聚合物或肽或可逆修飾之膜活性聚胺。在一些實施例中，RNAi藥劑可與脂質、奈米顆粒、聚合物、脂質體、微胞、DPC或業內可獲得之其他遞送系統進行組合。RNAi藥劑亦可以化學方式偶聯至靶向基團、脂質(包含(但不限於)膽固醇及膽固醇基衍生物)、奈米顆粒、聚合物、脂質體、微胞、DPC (例如參見WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169 及 WO 2012/083185 、 WO 2013/032829 、 WO 2013/158141，其中之每一者以引用方式併入本文中)、水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊及生物黏性微球體、蛋白質性載體或業內已知且可獲得之適用於核酸或寡核苷酸遞送之其他遞送系統。

醫藥組合物及調配物

【0177】本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑可製備成醫藥組合物或調配物(亦在本文中稱為「藥劑」)。在一些實施例中，醫藥組合物包含至少一種HSD17B13 RNAi藥劑。該等醫藥組合物尤其可用於抑制靶mRNA在靶細胞、細胞群、組織或生物體中之表現。

【0178】該等醫藥組合物可用於治療患有將受益於減小靶HSD17B13 mRNA含量或抑制靶基因表現之疾病、病症或病狀之個體。該等醫藥組合物可用於治療處於發生將受益於減小靶mRNA含量或抑制靶

基因表現之疾病、病症或病狀之風險下之個體。在一實施例中，該方法包含向擬治療個體投與連接至如本文所闡述之靶向配體之HSD17B13 RNAi藥劑。在一些實施例中，將一或多種醫藥上可接受之賦形劑(包含媒劑、載劑、稀釋劑及/或遞送聚合物)添加至包含HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物中，由此形成適於在活體內遞送至個體(包含人類)之醫藥調配物或藥劑。

【0179】 包含HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物及本文所揭示之方法可降低細胞、細胞群、細胞群、組織、器官或個體中之靶mRNA含量，該等方法包含向個體投與治療有效量之本文中闡述HSD17B13 RNAi藥劑，由此抑制HSD17B13 mRNA在個體中之表現。在一些實施例中，個體先前已鑑別或診斷為具有靶基因在靶向細胞或組織中之病原性上調。在一些實施例中，個體先前已鑑別或診斷為患有NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(例如肝硬化)。在一些實施例中，個體已患有與NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(例如肝硬化)有關之症狀。

【0180】 在一些實施例中，使用包含HSD17B13 RNAi藥劑之所闡述醫藥組合物來治療或管控個體中與NAFLD、NASH、肝纖維化、酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)有關之臨床表現及/或HSD17B13過度表現。在一些實施例中，將治療(包含防治)有效量之一或多種醫藥組合物投與需要該治療之個體。在一些實施例中，投與任何所揭示HSD17B13 RNAi藥劑可用於降低個體之疾病症狀之數量、嚴重程度及/或頻率。

【0181】 包含HSD17B13 RNAi藥劑之所闡述醫藥組合物可用於治療患有將受益於減小或抑制HSD17B13 mRNA表現之疾病或病症之個體

的之至少一種症狀。在一些實施例中，向個體投與治療有效量之一或多種包含HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物，由此治療症狀。在其他實施例中，向個體投與防治有效量之一或多種HSD17B13 RNAi藥劑，由此預防或抑制至少一種症狀。

【0182】 投與途徑係HSD17B13 RNAi藥劑與身體接觸之路徑。一般而言，投與藥物以及寡核苷酸及核酸以治療哺乳動物之方法在業內已眾所周知且可適於投與本文所闡述之組合物。可經由任一適宜途徑以適用於特定途徑之製劑來投與本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑。因此，可藉由注射(例如經靜脈內、經肌內、經皮內、經皮下、經關節內或經腹膜腔內)來投與本文所闡述之醫藥化合物。在一些實施例中，經由皮下注射來投與本文中闡述醫藥組合物。

【0183】 可使用業內已知之寡核苷酸遞送技術將包含本文所闡述HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物遞送至細胞、細胞群、組織或個體。一般而言，業內經認可用於遞送核酸分子(活體外或活體內)之任一適宜方法可適於與本文所闡述之組合物一起使用。舉例而言，可藉由局部投與(local administration)(例如直接注射、植入或局部投與(topical administering))、全身性投與或皮下、靜脈內、腹膜腔內或非經腸途徑(包含顱內(例如心室內、實質內及鞘內)、肌內、經皮、氣道(氣溶膠)、經鼻、口服、直腸或局部(包含經頰及舌下)投與)來進行遞送。在某些實施例中，藉由皮下或靜脈內輸注或注射來投與組合物。

【0184】 在一些實施例中，本文所闡述之醫藥組合物包括一或多種醫藥上可接受之賦形劑。本文所闡述之醫藥組合物經調配用於投與個體。

【0185】 如本文中所使用，醫藥組合物或藥劑包含藥理學有效量之

至少一種所闡述治療化合物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑(賦形劑)係除活性醫藥成分(API，治療產物，例如HSD17B13 RNAi藥劑)外之物質，其刻意包含於藥物遞送系統中。賦形劑在預期劑量下並不施加或並不意欲施加治療效應。賦形劑可用於：a)幫助在製造期間處理藥物遞送系統，b)保護、支持或增強API之穩定性、生物可用性或患者可接受性；c)有助於產物鑑別，及/或d)增強API在儲存或使用期間之整體安全性、有效性、遞送之任一其他屬性。醫藥上可接受之賦形劑可為或可不為惰性物質。

【0186】 賦形劑包含(但不限於)：吸收增強劑、抗黏著劑、抗發泡劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗覆劑、著色劑、遞送增強劑、遞送聚合物、洗滌劑、右旋糖酐、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、矯味劑、助流劑、保濕劑、潤滑劑、油、聚合物、防腐劑、鹽水、鹽、溶劑、糖、表面活性劑、懸浮劑、持續釋放基質、甜味劑、增稠劑、張力劑、媒劑、斥水劑及潤濕劑。

【0187】 適用於可注射應用之醫藥組合物包含無菌水溶液(其中水溶性)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。對於靜脈內投與而言，適宜載劑包含生理學鹽水、抑菌水、Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, NJ)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。適宜載劑應在製造及儲存條件下係穩定的且應針對諸如細菌及真菌等微生物之污染作用進行防腐。載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)及其適宜混合物。可(例如)藉由使用諸如卵磷脂等包衣、藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。在許多情形下，較佳地將等滲劑(例如糖、

多元醇(例如甘露醇、山梨醇)或氯化鈉)包含於組合物中。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包含延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0188】 無菌可注射溶液可藉由以下方式來製備：將所需量之活性化合物納入含有上文所列舉成分中之一者或組合(視需要)之適當溶劑中，隨後進行過濾滅菌。通常，藉由將活性化合物納入含有基本分散介質及來自上文所列舉者之所需其他成分之無菌媒劑中來製備分散液。在使用無菌粉劑來製備無菌可注射溶液之情形下，製備方法包含真空乾燥及冷凍乾燥，其自預先經無菌過濾之溶液產生具有活性成分加上任一其他期望成分之粉劑。

【0189】 在一些實施例中，可在水性磷酸鈉緩衝液中製備適用於皮下投與之包含本文所揭示HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥調配物(例如調配於0.5 mM磷酸二氫鈉、0.5 mM磷酸氫二鈉、水中之HSD17B13 RNAi藥劑)。

【0190】 適用於關節內投與之調配物可呈之無菌水性藥物製劑形式，其可呈微晶形式，例如呈水性微晶懸浮液形式。亦可使用脂質體調配物或生物可降解聚合物系統來將藥物呈現用於關節內及眼部投與。

【0191】 可利用保護化合物免於自身體快速消除之載劑來製備活性化合物，例如受控釋放調配物，包含植入物及微囊封遞送系統。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。製備該等調配物之方法為熟習此項技術者所明瞭。亦可使用脂質體懸浮液作為醫藥上可接受之載劑。可根據熟習此項技術者已知之方法來製備該等調配物，例如如美國專利第4,522,811號中所

闡述。

【0192】 HSD17B13 RNAi藥劑可調配為呈劑量單位形式之組合物以便於投與及統一劑量。劑量單位形式係指適於作為單位劑量用於擬治療個體之物理分散單位；每一單位含有預定量之活性化合物，此預定量經計算可與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。本發明劑量單位形式之規格取決於且直接依賴於活性化合物之獨特特性及擬達成之治療效應以及複合此一活性化合物以用於治療個體之技術中固有之限制條件。

【0193】 醫藥組合物可含有其他通常發現於醫藥組合物中之額外組分。該等額外組分包含(但不限於)：抗瘙癢劑、收斂劑、局部麻醉劑、止痛劑、抗組胺劑或抗發炎性劑(例如乙醯胺酚(acetaminophen)、NSAID、苯海拉明(diphenhydramine)等)。亦設想，可使用表現或包括本文所定義RNAi藥劑之細胞、組織或經分離器官作為「醫藥組合物」。如本文中所使用，「藥理學有效量」、「治療有效量」或簡言之「有效量」係指用以產生藥理學、治療或預防結果之RNAi藥劑量。

【0194】 在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包括除投與本文所揭示之RNAi藥劑外投與第二治療劑或治療之步驟。在一些實施例中，第二治療劑係另一HSD17B13 RNAi藥劑(例如靶向HSD17B13靶內之不同序列之HSD17B13 RNAi藥劑)。在其他實施例中，第二治療劑可為小分子藥物、抗體、抗體片段或適配體。

【0195】 在一些實施例中，所闡述HSD17B13 RNAi藥劑視情況與一或多種其他治療劑進行組合。HSD17B13 RNAi藥劑及其他治療劑可以單一組合物投與或其可單獨投與。在一些實施例中，將一或多種其他治療劑與RNAi藥劑以單獨劑型單獨投與(舉例而言，藉由皮下注射投與

HSD17B13 RNAi藥劑，而經口投與涉及治療投藥方案方法之其他治療劑)。在一些實施例中，經由皮下注射將所闡述HSD17B13 RNAi藥劑投與有需要之個體，且經口投與一或多種可選其他治療劑，該等藥劑一起提供用於與NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)有關之疾病及病狀之治療方案。在一些實施例中，經由皮下注射將所闡述HSD17B13 RNAi藥劑投與有需要之個體,且經由單獨皮下注射投與一或多種可選其他治療劑。在一些實施例中，將HSD17B13 RNAi藥劑及一或多種其他治療劑組合成單一劑型(例如調配成用於皮下注射之單一組合物之「混合劑」)。HSD17B13 RNAi藥劑(含有或不含一或多種其他治療劑)可與一或多種賦形劑進行組合以形成醫藥組合物。

【0196】 通常，HSD17B13 RNAi藥劑之有效量在約0.1 mg/kg體重/劑量至約100 mg/kg體重/劑量之範圍內，例如約1.0 mg/kg體重/劑量至約50 mg/kg體重/劑量。在一些實施例中，活性化合物之有效量在約0.25 mg/kg體重/劑量至約5 mg/kg體重/劑量之範圍內。在一些實施例中，活性成分之有效量在約0.5 mg/kg體重/劑量至約4 mg/kg體重/劑量之範圍內。投藥可為每週、每兩週、每月或以任一其他間隔進行，此取決於所投與HSD17B13 RNAi藥劑之劑量、特定HSD17B13 RNAi藥劑之活性程度及特定個體之期望抑制程度。本文之實例在某些動物物種中展示適宜抑制程度。投與量取決於諸如以下等變量：患者之整體健康狀態、所遞送化合物之相對生物效能、藥物調配物、調配物中之賦形劑之存在及類型以及投與途徑。同樣，應理解，初始投與劑量可增加至超過上述上限值以快速達成期望血液含量或組織含量，或初始劑量可小於最佳值。

【0197】 為治療疾病或為形成藥劑或用於治療疾病之組合物，本文

所闡述包含HSD17B13 RNAi藥劑之醫藥組合物可與賦形劑或與第二治療劑或治療進行組合，該第二治療劑或治療包含(但不限於)：第二或其他RNAi藥劑、小分子藥物、抗體、抗體片段、肽及/或適配體。

【0198】 所闡述HSD17B13 RNAi藥劑在添加至醫藥上可接受之賦形劑或佐劑中時可包裝成套組、容器、包裝或分配器。本文所闡述之醫藥組合物可包裝於預填充注射器或小瓶中。

治療方法及表現抑制

【0199】 本文所揭示之HSD17B13 RNAi藥劑可用於治療患有將受益於投與RNAi藥劑之疾病或病症之個體(例如人類或其他哺乳動物)。在一些實施例中，本文所揭示之RNAi藥劑可用於治療將受益於減小HSD17B13 mRNA及/或HSD17B13 (或者在本文中稱為17β-HSD13)蛋白含量及/或抑制蛋白表現之個體(例如人類)，例如已經診斷患有或正患有與NAFLD、NASH、肝纖維化或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)相關之症狀之個體。

【0200】 在一些實施例中，向個體投與治療有效量之任一種或多種HSD17B13 RNAi藥劑。個體治療可包含治療性及/或防治性治療。向個體投與治療有效量之本文所闡述之任一種或多種HSD17B13 RNAi藥劑。個體可為人類、患者或人類患者。個體可為成人、青少年、兒童或嬰兒。可將本文所闡述之醫藥組合物投與人類或動物。

【0201】 本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑可用於治療患有HSD17B13相關疾病或病症或患有至少地部分由HSD17B13基因表現介導之疾病或病症之個體的至少一種症狀。在一些實施例中，使用HSD17B13 RNAi藥劑來治療或管控患有將受益於減少HSD17B13 mRNA或至少部分

地由其介導之疾病或病症之個體之臨床表現。向個體投與治療有效量之本文所闡述之一或多種HSD17B13 RNAi藥劑或含HSD17B13 RNAi藥劑組合物。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括向擬治療個體投與包括本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑之組合物。在一些實施例中，向個體投與防治有效量之任一種或多種所闡述HSD17B13 RNAi藥劑，由此藉由預防或抑制至少一種症狀來治療個體。

【0202】 在某些實施例中，本發明提供治療有需要之患者中至少部分地由HSD17B13基因表現介導之疾病、病症、病狀或病理學狀態之方法，其中該等方法包含向患者投與本文所闡述之任一HSD17B13 RNAi藥劑。

【0203】 在一些實施例中，相對於投與HSD17B13 RNAi藥劑之前之個體或未接受HSD17B13 RNAi藥劑之個體，HSD17B13基因在投與所闡述HSD17B13 RNAi藥劑之個體中之基因表現程度及/或mRNA含量減小至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在個體之細胞、細胞群及/或組織中，個體中之基因表現程度及/或mRNA含量可有所減小。

【0204】 在一些實施例中，相對於投與HSD17B13 RNAi藥劑之前之個體或未接受HSD17B13 RNAi藥劑之個體，已投與所闡述HSD17B13 RNAi藥劑之個體中之HSD17B13蛋白含量減小至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大於99%。在個體之細胞、細胞群、組織、血液及/或其他流體中，個體中之蛋白質含量可有所減小。

【0205】 可藉由業內已知之任何方法來評價HSD17B13 mRNA含量及HSD17B13蛋白含量之減小。如本文中所使用，HSD17B13 mRNA含量及/或蛋白質含量之減小或降低在本文中通稱為HSD17B13之減小或降低或HSD17B13表現之抑制或減小。本文所陳述之實例闡釋評價HSD17B13基因表現之抑制之已知方法。熟習此項技術者將進一步知曉在活體內及/或在活體外評價HSD17B13基因表現之抑制之適宜方法。

【0206】 在一些實施例中，本文揭示治療(包含防治性或預防性治療)由NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)引起之疾病、病症或症狀之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑包含與具有表1中序列之HSD17B13 mRNA部分至少部分地互補之反義鏈。在一些實施例中，本文揭示治療(包含防治性或預防性治療)由NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)引起之疾病或症狀之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑包含：反義鏈，其包括表2或3中之任一序列之序列；及有義鏈，其包括與反義鏈至少部分地互補之表2或4中之任一序列。在一些實施例中，本文揭示治療(包含防治性或預防性治療)由NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)引起之疾病或症狀之方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑包含：有義鏈，其包括表2或4中之任一序列；及反義鏈，其包括與有義鏈至少部分地互補之表2或3中之任一序列之序列。

【0207】 在一些實施例中，本文揭示抑制細胞中之HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含向細胞投與HSD17B13 RNAi藥劑，該藥

劑包含與具有表1中之序列之HSD17B13 mRNA部分至少部分地互補之反義鏈。在一些實施例中，本文揭示抑制細胞中之HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含向細胞投與HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑包含：反義鏈，其包括表2或3中之任一序列之序列；及有義鏈，其包括與反義鏈至少部分地互補之表2或4中之序列中之任一者。在一些實施例中，本文揭示抑制細胞中之HSD17B13基因表現之方法，其中該等方法包含投與HSD17B13 RNAi藥劑，該藥劑包含：有義鏈，其包括表2或4中之任一序列；及反義鏈，其包含與有義鏈至少部分地互補之表2或3中之任一序列之序列。

【0208】 使用HSD17B13 RNAi藥劑可提供治療性(包含防治性)治療與NAFLD、NASH、肝纖維化、酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)及/或增強或升高之HSD17B13表現有關之疾病/病症之方法。所闡述HSD17B13 RNAi藥劑調介RNA干擾以抑制產生HSD17B13蛋白所需之一或多種基因之表現。HSD17B13 RNAi藥劑亦可用於治療或預防各種疾病、病症或病狀，包含NAFLD、NASH、肝纖維化及/或酒精性或非酒精性肝病(包含肝硬化)。另外，闡述用於將HSD17B13 RNAi藥劑在活體內遞送至肝細胞之組合物。

細胞、組織、器官及非人類生物體

【0209】 涵蓋包含至少一種本文所闡述之HSD17B13 RNAi藥劑之細胞、組織、器官及非人類生物體。藉由將RNAi藥劑遞送至細胞、組織、器官或非人類生物體來製備該細胞、組織、器官或非人類生物體。

【0210】 現使用下列非限制性實例來闡釋上文所提供實施例及項目。

實例

實例1. HSD17B13 RNAi藥劑之合成。

【0211】根據下列一般程序來合成上文表5中所展示之HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體：

A. *合成.*

【0212】根據亞磷醯胺技術在用於寡核苷酸合成之固相上來合成RNAi藥劑之有義鏈及反義鏈。業內通常已知該標準合成。端視規模，使用MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation)或OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由可控孔徑玻璃(CPG, 500 Å或600Å，自Prime Synthesis, Aston, PA, USA獲得)製得之固體載體上實施合成。使定位於各別鏈之3'端之單體附接至固體載體上以作為合成起始點。所有RNA及2′-修飾RNA亞磷醯胺皆係購自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)或Hongene Biotech (Shanghai, PRC)。2′-O-甲基亞磷醯胺包含下列各項：(5′-O-二甲氧基三苯甲基-N^6-(苯甲醯基)-2′-O-甲基-腺苷-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)亞磷醯胺、5′-O-二甲氧基-三苯甲基-N^4-(乙醯基)-2′-O-甲基-胞苷-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基-胺基)亞磷醯胺、(5′-O-二甲氧基三苯甲基-N^2-(異丁醯基)-2′-O-甲基-鳥苷-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)亞磷醯胺及5′-O-二甲氧基三苯甲基-2′-O-甲基-尿苷-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)亞磷醯胺。2′-去氧-2′-氟-亞磷醯胺與2′-O-甲基亞醯胺化物攜載相同保護基團。5′-(4,4′-二甲氧基三苯甲基)-2′,3′-斷-尿苷、2′-苯甲醯基-3′-[(2-氰基乙基)-(N,N- 二異丙基)]-亞磷醯胺亦購自Thermo Fisher Scientific或Hongene Biotech。5′-二甲氧基三苯甲基-2′-O-甲基-肌苷-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)

亞磷醯胺係購自Glen Research (Virginia)或Hongene Biotech。倒置無鹼基(3′-O-二甲氧基三苯甲基-2′-去氧核糖-5′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)亞磷醯胺係購自ChemGenes (Wilmington, MA, USA)或SAFC (St Louis, MO, USA)。5'-O-二甲氧基三苯甲基-N^2,N^6-(苯氧基乙酸酯)-2'-O-甲基-二胺基嘌呤-3′-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)亞磷醯胺係自ChemGenes或Hongene Biotech獲得。

【0213】 將含有靶向配體之亞磷醯胺溶於無水二氯甲烷或無水乙腈(50 mM)中，而將所有其他亞醯胺化物溶於無水乙腈(50 mM)中，或添加無水二甲基甲醯胺及分子篩(3Å)。使用5-苄基硫基-1H-四唑(BTT, 250 mM於乙腈中)或5-乙基硫基-1H-四唑(ETT, 250 mM於乙腈中)作為活化劑溶液。偶合時間為12 min (RNA)、15 min (靶向配體)、90 sec (2′OMe)及60 sec (2′F)。為引入硫代磷酸酯鍵聯，將採用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS，自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA獲得)於無水乙腈中之100 mM溶液。除非具體地鑑別為不存在靶向配體之「裸」 RNAi藥劑，否則在下列實例中合成且測試之每一HSD17B13 RNAi藥劑雙鏈體利用N-乙醯基-半乳糖胺作為表6中所代表之靶向配體化學結構中之「NAG」。本文所報告之實例中所用之某些雙鏈體之化學結構可參見圖1A至10D。

B. 結合載體之寡聚物之裂解及去保護。

【0214】 在完成固相合成之後，使用40 wt. %甲胺於水中之1:1體積溶液及28%氫氧化銨溶液(Aldrich)將乾燥固體載體在30℃下處理1.5小時。蒸發溶液且在水中重構固體殘餘物(參見下文)。

C. 純化.

【0215】 藉由陰離子交換HPLC使用TSKgel SuperQ-5PW 13μm管

柱及Shimadzu LC-8系統來純化粗製寡聚物。緩衝液A係20 mM Tris、5 mM EDTA (pH 9.0)並含有20%乙腈，且緩衝液B與緩衝液A相同並添加1.5 M氯化鈉。記錄260 nm下之UV跡線。彙集適當部分，然後在粒徑篩析HPLC上使用填充Sephadex G-25 fine之GE Healthcare XK 26/40管柱利用經過濾去離子水或100mM碳酸氫銨(pH 6.7)及20%乙腈之運行緩衝液運行。

D.　退火.

【0216】 藉由在1×磷酸鹽緩衝鹽水(Corning, Cellgro)中組合等莫耳RNA溶液(有義及反義)來混合互補鏈以形成RNAi藥劑。將一些RNAi藥劑凍乾並儲存於-15℃至-25℃下。藉由在UV-Vis光譜儀上於1×磷酸鹽緩衝鹽水中量測溶液吸光度來測定雙鏈體濃度。然後將260 nm下之溶液吸光度乘以轉化因子及稀釋因子以確定雙鏈體濃度。所用轉化因子係0.050 mg/(mL·cm)或自以實驗方式測得之消光係數來計算。

實例2. HSD17B13 RNAi藥劑在大鼠中之活體內測試。

【0217】 為評價經設計以靶向HSD17B13基因上之不同位置之HSD17B13 RNAi藥劑之活體內活性，使用斯普拉-道來大鼠(Sprague Dawley rat)。在第1天，根據表7中所列舉之投藥組，向每一大鼠投與500 µl/200 g動物重量之單一皮下注射，該注射含有3.0 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表7.實例2之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06079	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06080	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06081	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06082	在第1天之單一注射
6	3.0 mg/kg AD06083	在第1天之單一注射
7	3.0 mg/kg AD06084	在第1天之單一注射
8	3.0 mg/kg AD06085	在第1天之單一注射

【0218】 每一RNAi藥劑包含經修飾序列及偶聯至有義鏈之5'末端之含有三齒N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體。(經修飾序列及靶向配體結構可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06079、AD06080及AD06081 (組2、3及4)各自包含經設計以抑制基因位置488之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06082及AD06083 (組5及6)各自包含經設計以抑制基因位置492之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；且HSD17B13 RNAi藥劑AD06084及AD06085 (組7及8)各自包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*例如參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0219】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之三(3)隻大鼠(n=3)。在第15天處死所有大鼠。收穫肝，且收集大約100 mg肝試樣並速凍於液氮中以用於RNA分離。使用qRT-PCR藉由將來自每一各別治療組之動物之HSD17B13 mRNA表現程度正規化至組1中之動物(媒劑對照，無RNAi藥劑)來測定每一HSD17B13 RNAi藥劑的相對表現($\Delta\Delta C_T$分析)，其結果陳

述於下列表8中：

表8.在第15天之相對HSD17B13 mRNA含量，正規化至來自實例2之對照

	第15天		
組編號	**相對 HSD17B13 mRNA**	**低方差 (誤差)**	**高方差 (誤差)**
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.057	0.060
組2 (3.0 mg/kg AD06079)	0.247	0.064	0.086
組3 (3.0 mg/kg AD06080)	0.214	0.006	0.006
組4 (3.0 mg/kg AD06081)	0.155	0.016	0.017
組5 (3.0 mg/kg AD06082)	0.543	0.090	0.108
組6 (3.0 mg/kg AD06083)	0.484	0.037	0.040
組7 (3.0 mg/kg AD06084)	0.179	0.054	0.077
組8 (3.0 mg/kg AD06085)	0.131	0.034	0.045

【0220】 如上文表8中所展示，在第15天，組2至8中之每一RNAi藥劑展示，HSD17B13 mRNA含量小於媒劑對照。舉例而言，3.0 mg/kg HSD17B13 RNAi藥劑AD06085之單一皮下投與展示，在第15天HSD17B13 mRNA減少大約87% (0.131)。

實例3. *HSD17B13 RNAi藥劑在大鼠中之活體內測試。*

【0221】 為評價其他HSD17B13 RNAi藥劑之活體內活性，使用斯普拉-道來大鼠。在第1天，根據表9中所列舉之投藥組，向每一大鼠投與500 µl/200 g動物重量之單一皮下注射，該注射含有3.0 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表9.實例3之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06081	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06079	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06177	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06178	在第1天之單一注射
6	3.0 mg/kg AD06179	在第1天之單一注射
7	3.0 mg/kg AD06180	在第1天之單一注射
8	3.0 mg/kg AD06181	在第1天之單一注射
9	3.0 mg/kg AD06182	在第1天之單一注射
10	3.0 mg/kg AD06183	在第1天之單一注射

【0222】 每一RNAi藥劑包含經修飾序列及偶聯至有義鏈之5'末端之含有三齒N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體。(經修飾序列及靶向配體結構可*參見*表3-6)。所測試所有HSD17B13 RNAi藥劑(組2至10)皆包含經設計以抑制基因位置488之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*例如參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0223】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻大鼠(n=4)。在第15天處死所有大鼠。收穫肝，且收集大約100 mg肝試樣並速凍於液氮中以用於RNA分離。使用qRT-PCR藉由將來自每一各別治療組之動物之HSD17B13 mRNA表現程度正規化至組1中之動物(媒劑對照，無RNAi藥劑)來測定每一HSD17B13 RNAi藥劑的相對表現($\Delta\Delta C_T$分析)，其結果陳述於下列表10中：

表10.在第15天之相對HSD17B13 mRNA含量，正規化至來自實例3之對照

	第15天		
組編號	**相對HSD17B13 mRNA**	**低方差(誤差)**	**高方差(誤差)**
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.113	0.128
組2 (3.0 mg/kg AD06081)	0.248	0.039	0.046
組3 (3.0 mg/kg AD06079)	0.196	0.062	0.091
組4 (3.0 mg/kg AD06177)	0.317	0.057	0.070
組5 (3.0 mg/kg AD06178)	0.316	0.085	0.116
組6 (3.0 mg/kg AD06179)	0.308	0.106	0.161
組7 (3.0 mg/kg AD06180)	0.326	0.100	0.145
組8 (3.0 mg/kg AD06181)	0.295	0.038	0.043
組9 (3.0 mg/kg AD06182)	0.800	0.070	0.077
組10 (3.0 mg/kg AD06183)	0.348	0.018	0.019

【0224】 如上文表10中所展示，組2至10中之每一RNAi藥劑展示，第15天之HSD17B13 mRNA含量小於媒劑對照。組9 (AD06182)展示，第15天之HSD17B13 mRNA僅減小大約20% (0.800)。然而，剩餘所測試HSD17B13 RNAi藥劑(亦即組2-8及10)中之每一者展示，在單一皮下投與之後，第15天之HSD17B13 mRNA減小大約65% (組10，0.348)至大約81% (組3，0.196)。

實例4. ***HSD17B13 RNAi藥劑在大鼠中之活體內測試。***

【0225】 為評價某些其他HSD17B13 RNAi藥劑之活體內活性，使用斯普拉-道來大鼠。在第1天，根據表11中所列舉之投藥組，向每一大鼠投與500 μl/200 g動物重量之單一皮下注射，該注射含有3.0 mg/kg (mpk)

調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表11.實例4之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06085	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06184	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06185	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06186	在第1天之單一注射
6	3.0 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
7	3.0 mg/kg AD06188	在第1天之單一注射
8	3.0 mg/kg AD06189	在第1天之單一注射
9	3.0 mg/kg AD06190	在第1天之單一注射
10	3.0 mg/kg AD06082	在第1天之單一注射
11	3.0 mg/kg AD06191	在第1天之單一注射

【0226】 每一RNAi藥劑包含經修飾序列及偶聯至有義鏈之5'末端之含有三齒N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體。(經修飾序列及靶向配體結構可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06085、AD06184、AD06185、AD06186、AD06187、AD06188、AD06189及AD06190 (組2至9)各自包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；且HSD17B13 RNAi藥劑AD06082及AD06191包含經設計以抑制基因位置492之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*例如參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0227】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻大鼠(n=4)。在第15天

處死所有大鼠。收穫肝，且收集大約100 mg肝試樣並速凍於液氮中以用於RNA分離。使用qRT-PCR藉由將來自每一各別治療組之動物之HSD17B13 mRNA表現程度正規化至組1中之動物(媒劑對照，無RNAi藥劑)來測定每一HSD17B13 RNAi藥劑的相對表現($\Delta\Delta C_T$分析)，其結果陳述於下列表12中：

表12.在第15天之相對HSD17B13 mRNA含量，正規化至來自實例4之對照

	第15天		
組編號	**相對HSD17B13 mRNA**	**低方差(誤差)**	**高方差(誤差)**
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.151	0.178
組2 (3.0 mg/kg AD06085)	0.211	0.080	0.128
組3 (3.0 mg/kg AD06184)	0.153	0.029	0.035
組4 (3.0 mg/kg AD06185)	0.113	0.025	0.032
組5 (3.0 mg/kg AD06186)	0.133	0.041	0.059
組6 (3.0 mg/kg AD06187)	0.099	0.014	0.016
組7 (3.0 mg/kg AD06188)	0.682	0.090	0.104
組8 (3.0 mg/kg AD06189)	0.142	0.027	0.033
組9 (3.0 mg/kg AD06190)	0.477	0.060	0.068
組10 (3.0 mg/kg AD06082)	0.526	0.053	0.059
組11 (3.0 mg/kg AD06191)	0.774	0.089	0.101

【0228】 如上文表12中所展示，組2至11中之每一RNAi藥劑展示，第15天之HSD17B13 mRNA含量小於對照。更具體而言，在第15天，HSD17B13 RNAi藥劑AD06187展示在單一皮下投與之後HSD17B13

mRNA減少大約90% (0.099)，且HSD17B13 RNAi藥劑AD06085展示HSD17B13 mRNA減少大約79% (0.211)。

實例5.*HSD17B13 RNAi*藥劑在食蟹猴中之活體內測試。

【0229】 在食蟹猴中評估HSD17B13 RNAi藥劑AD06078。在第1天及第22天，向兩隻食蟹猴(長尾猴(Macaca fascicularis))靈長類動物(亦在本文中稱為「食蟹猴(cynos)」)投與0.4 mL/kg (大約3 mL體積，取決於動物質量)之皮下注射，該皮下注射含有調配於鹽水中之4.0 mg/kg HSD17B13 RNAi藥劑AD06078。HSD17B13 RNAi藥劑AD06078包含經修飾核苷酸及偶聯至有義鏈之5′-末端之含有三齒N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體((NAG37)s)，如表3-6中所展示。HSD17B13 RNAi藥劑AD06078包含經設計以抑制基因位置1501之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*例如參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0230】 在第-8 (投藥前)、15、29及43天，獲取肝生檢。在每一生檢收集之日，將食蟹猴麻醉並實施超音波引導性肝生檢以提取兩個或三個大約1 mm × 2 mm大小之肝組織試樣。然後將生檢試樣均質化，且藉由RT-qPCR量測食蟹猴肝中之HSD17B13 mRNA含量。然後將所得值正規化至投藥前(在此情形下，在第-8天) HSD17B13 mRNA量測。所得mRNA數據反映於下列表13及 14中：

表13. 1號食蟹猴(cy0595)在實例5中之正規化至投藥前之HSD17B13 mRNA含量

第15天			**第43天**		
相對HSD17B13 mRNA表現	**低誤差**	**高誤差**	**相對HSD17B13 mRNA表現**	**低誤差**	**高誤差**
0.570	0.035	0.037	0.576	0.050	0.055

**1號食蟹猴之第29天生檢試樣小於正常值，且基於極度蒼白之外觀懷疑其係脂肪組織且非肝組織。由此棄除在第29天之分析。

表14. 2號食蟹猴(cy0471)在實例5中之正規化至投藥前之HSD17B13 mRNA含量

第15天			**第29天**		
相對HSD17B13 mRNA表現	**低誤差**	**高誤差**	**相對HSD17B13 mRNA表現**	**低誤差**	**高誤差**
0.416	0.010	0.010	0.383	0.015	0.015
第43天					
相對HSD17B13 mRNA表現	**低誤差**	**高誤差**			
0.335	0.019	0.020			

【0231】 投用AD06078之兩隻食蟹猴皆展示，第43天之肝特異性HSD17B13 mRNA小於治療前量測。在第43天，舉例而言，第二食蟹猴之HSD17B13 mRNA小於投藥前含量大約67% (0.335)。

實例6. HSD17B13-SEAP小鼠模型。

【0232】 為評估某些其他HSD17B13 RNAi藥劑，使用HSD17B13-SEAP小鼠模型。使用質體藉由流體動力學尾部靜脈注射在活體內瞬時轉染6至8週齡雌性C57BL/6白化小鼠，該質體係在投與HSD17B13 RNAi藥劑或對照之前至少29天投與。該質體含有插入SEAP (分泌型人類胎盤鹼性磷酸酶)報告基因之3’ UTR中之HSD17B13 cDNA序列(基因庫NM_178135.4 (SEQ ID NO:1))。將50 μg含有於林格氏溶液(Ringer's Solution)中之HSD17B13 cDNA序列之質體(總體積為10%之動物體重)經由尾部靜脈注射至小鼠中以產生HSD17B13-SEAP模型小鼠。經由27號針在5-7秒內注射溶液，如先前所闡述(Zhang G等人，「High levels of

foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA.」 Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737.)。藉由HSD17B13 RNAi藥劑抑制HSD17B13表現可同時抑制所量測SEAP表現。在投與治療之前(在第-7天與在投藥前第1天之間)，藉由Phospha-Light™ SEAP報告基因分析系統(Invitrogen)量測血清中之SEAP表現程度，且根據平均SEAP含量將小鼠分組。

【0233】 使用2-3%異氟醚將小鼠麻醉且自下頜下區域將血樣收集至血清分離管(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht，德國)中。使血液在環境溫度下凝固20 min。將管在8,000 ×g下離心3 min以分離血清並儲存於4℃下。收集血清並藉由Phospha-Light™ SEAP報告基因分析系統(Invitrogen)根據製造商說明書進行量測。可將每一動物之血清SEAP含量正規化至注射媒劑對照之小鼠對照組以補償在使用此模型時HSD17B13表現之非治療相關性降低。為此，首先，將每一動物在某一時間點之SEAP含量除以該動物中之治療前表現程度(第-1天)以測定「正規化對治療前」表現比率。然後藉由以下方式將某一具體時間點之表現正規化至對照組：將個別動物之「正規化對治療前」比率除以正常媒劑對照組中所有小鼠之平均「正規化對治療前」比率。或者，藉由僅正規化至治療前含量來評價每一動物之血清SEAP含量。

實例7. HSD17B13 RNAi藥劑在HSD17B13-SEAP小鼠中之活體內測試。

【0234】 使用上文實例6中所闡述之HSD17B13-SEAP小鼠模型。在第1天，根據下列表15，向每一小鼠給予200 μl/ 20 g動物重量之單一皮下投與，該投與含有3.0 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中

之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表15.實例7之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06078	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06081	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06084	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06085	在第1天之單一注射

【0235】 每一HSD17B13 RNAi藥劑包含經修飾核苷酸，該等修飾核苷酸在有義鏈之5’末端偶聯至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺基團之靶向配體(三齒配體)且具有如本文之雙鏈體結構中所陳述的經修飾序列。(與HSD17B13 RNAi藥劑相關之特異性修飾及結構資訊可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06078 (組2)包含經設計以抑制基因位置1501之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06081 (組3)包含經設計以抑制基因位置488之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；且HSD17B13 RNAi藥劑AD06084及AD06085包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0236】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻小鼠(n=4)。在第-2天(治療前)、第8天、第15天、第22天及第29天收集血清，且根據上文實例6中所陳述之程序SEAP來測定表現程度。實驗數據展示於下列表16及17中：

表16.來自實例7之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-2天)之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天		第29天	
組編號	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**
組1 (鹽水媒劑)	0.852	0.189	0.524	0.220	0.481	0.168	0.440	0.118
組 2 (3.0 mg/kg AD06078)	0.516	0.133	0.264	0.119	0.316	0.198	0.223	0.097
組 3 (3.0 mg/kg AD06081)	0.629	0.098	0.389	0.110	0.487	0.163	0.381	0.075
組 4 (3.0 mg/kg AD06084)	0.213	0.139	0.082	0.017	0.122	0.030	0.129	0.031
組 5 (3.0 mg/kg AD06085)	0.168	0.022	0.053	0.013	0.083	0.022	0.083	0.016

*如上文實例6中所述，在媒劑對照組(組1)中SEAP隨時間逐漸減小係由於小鼠細胞因動物中之天然細胞複製而損失SEAP報告基因，且並非任一抑制性化合物之結果。

表17.來自實例7之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-2天)及媒劑對照之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天		第29天	
組編號	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標準偏差(+/-)**
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.221	1.000	0.419	1.000	0.349	1.000	0.267
組 2 (3.0 mg/kg AD06078)	0.606	0.156	0.504	0.228	0.657	0.412	0.507	0.221
組 3 (3.0 mg/kg AD06081)	0.738	0.115	0.741	0.210	1.012	0.340	0.865	0.169
組 4 (3.0 mg/kg AD06084)	0.250	0.163	0.156	0.033	0.254	0.063	0.293	0.070
組 5 (3.0 mg/kg AD06085)	0.197	0.025	0.101	0.025	0.173	0.047	0.189	0.037

【0237】 每一投藥組(亦即組2至5)中之每一HSD17B13 RNAi藥劑展示，在第8及15天，SEAP少於媒劑對照(組1)。另外，HSD17B13 RNAi藥劑AD06084及AD06085 (此二者皆包含經設計以抑制位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列)在直至第22天量測中展示尤其高之敲低程度。(比較組4及5與組1)。

實例8.*HSD17B13 RNAi藥劑在食蟹猴中之活體內測試。*

【0238】 在食蟹猴中評估HSD17B13 RNAi藥劑AD06078、AD06187、AD06278及AD06280。在第1天及第30天，向每一組(n=3)之三隻食蟹猴投與0.3 mL/kg (大約3 mL體積，取決於動物質量)之皮下注射，該皮下注射含有3.0 mg/kg調配於鹽水中之各別HSD17B13 RNAi藥劑。HSD17B13 RNAi藥劑包含經修飾核苷酸及偶聯至有義鏈之5′-末端之

含有三齒N-乙醯基-半乳糖胺之靶向配體((NAG37)s)，如表3-6中所展示。HSD17B13 RNAi藥劑AD06078 (組1)包含經設計以抑制基因位置1501之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06187 (組2)包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06278 (組3)包含經設計以抑制基因位置513之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；且HSD17B13 RNAi藥劑AD06280 (組4)包含經設計以抑制基因位置791之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*例如參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0239】 在第-7 (投藥前)、15、29及43天，獲取肝生檢。在每一生檢收集之日，將食蟹猴麻醉且使用腹腔鏡檢查術提取兩個肝組織試樣(各自大約80 mg至120 mg)。然後將生檢試樣均質化，且藉由RT-qPCR量測食蟹猴肝中之HSD17B13 mRNA含量。然後將所得值正規化至投藥前(在此情形下，在第-7天) HSD17B13 mRNA量測。所得 mRNA數據反映於下列表18中：

表18.每一組(n=3)之實例8中之正規化至投藥前(第-7天)之HSD17B13 mRNA含量

	第15天			第29天		
	相對HSD17B13 mRNA表現	**低誤差**	**高誤差**	**相對HSD17B13 mRNA表現**	**低誤差**	**高誤差**
組1: AD06078	1.339	0.368	0.507	1.355	0.364	0.498
組2: AD06187	0.806	0.233	0.328	0.540	0.217	0.362
組3: AD06278	1.137	0.193	0.233	0.802	0.120	0.141
組4: AD06280	0.343	0.098	0.137	0.235	0.077	0.115
	第43天					
	相對HSD17B13 mRNA表現	**低誤差**	**高誤差**			
組1: AD06078	0.506	0.078	0.092			
組2: AD06187	0.396	0.069	0.083			
組3: AD06278	1.091	0.074	0.079			
組4: AD06280	0.265	0.111	0.191			

實例9. ***HSD17B13 RNAi藥劑在HSD17B13-SEAP小鼠中之活體內測試。***

【0240】 使用上文實例6中所闡述之HSD17B13-SEAP小鼠模型。在第1天，根據下列表19，向每一小鼠給予200 µl/ 20 g動物重量之單一皮下投與，該投與含有3.0 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)：

表19.實例9之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06210	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06211	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06212	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06213	在第1天之單一注射
6	3.0 mg/kg AD06214	在第1天之單一注射
7	3.0 mg/kg AD06217	在第1天之單一注射
8	3.0 mg/kg AD06218	在第1天之單一注射

【0241】 每一HSD17B13 RNAi藥劑包含經修飾核苷酸，該等修飾核苷酸在有義鏈之5’末端偶聯至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺基團之靶向配體(三齒配體)且具有如本文之雙鏈體結構中所陳述的經修飾序列。(與HSD17B13 RNAi藥劑相關之特異性修飾及結構資訊可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06210 (組2)包含經設計以抑制基因位置513之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06211 (組3)包含經設計以抑制基因位置645之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06212 (組4)包含經設計以抑制基因位置649之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06213 (組5)包含經設計以抑制基因位置759之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06214 (組6)包含經設計以抑制基因位置791之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06217 (組7)包含經設計以抑制位置基因1505之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；且HSD17B13 RNAi藥劑AD06218 (組8)包含經設計以抑制表現基因位置2185之HSD17B13基因之核苷酸序列。(*參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及

HSD17B13基因)。

【0242】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻小鼠(n=4)。在第-1天(治療前)、第8天、第15天及第22天收集血清，且根據上文實例6中所陳述之程序來測定SEAP表現程度。實驗數據展示於下列表20中：

表20.來自實例9之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-1天)之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天	
組編號	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**
組1 (鹽水媒劑)	0.965	0.263	0.586	0.283	0.506	0.249
組2 (3.0 mg/kg AD06210)	0.409	0.132	0.157	0.068	0.210	0.086
組3 (3.0 mg/kg AD06211)	0.983	0.638	0.340	0.223	0.397	0.266
組4 (3.0 mg/kg AD06212)	0.505	0.228	0.241	0.105	0.264	0.100
組5 (3.0 mg/kg AD06213)	0.533	0.125	0.167	0.070	0.230	0.145
組6 (3.0 mg/kg AD06214)	0.468	0.063	0.151	0.028	0.171	0.022
組7 (3.0 mg/kg AD06217)	0.678	0.221	0.325	0.150	0.345	0.186
組8 (3.0 mg/kg AD06218)	0.903	0.230	0.451	0.143	0.440	0.206

*如上文實例6中所述，在媒劑對照組(組1)中SEAP隨時間逐漸減小係由於小鼠細胞因動物中之天然細胞複製而損失SEAP報告基因，且並非任一抑制性化合物之結果。

【0243】 每一投藥組(亦即組2至8)中之每一HSD17B13 RNAi藥劑展示，在第15及22天，SEAP少於媒劑對照(組1)。另外，HSD17B13 RNAi藥劑AD06210 (組2) (其包含經設計以抑制位置513之HSD17B13基因表現之核苷酸序列)及AD06214 (組6) (其包含經設計以抑制位置791之HSD17B13基因表現之核苷酸序列)展示較所測試其他RNAi藥劑具有尤其

高之敲低程度。舉例而言，在第15天，AD06210 (組2)展示減小大約84% (0.157)，而AD06214 (組6)展示減小大約85% (0.151)。(與之相比，舉例而言，AD06218 (組8)展示僅略大於對照組(組1)之敲低程度)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06214 (組6)亦在第22天展示大約83%之敲低(0.171)。

實例10. *HSD17B13 RNAi藥劑在HSD17B13-SEAP小鼠中之活體內測試。*

【0244】 使用上文實例6中所闡述之HSD17B13-SEAP小鼠模型。在第1天，根據下列表21，向每一小鼠給予200 μl/ 20 g動物重量之單一皮下投與，該投與含有3.0 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表21.實例10之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3.0 mg/kg AD06185	在第1天之單一注射
3	3.0 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
4	3.0 mg/kg AD06210	在第1天之單一注射
5	3.0 mg/kg AD06213	在第1天之單一注射
6	3.0 mg/kg AD06214	在第1天之單一注射

【0245】 每一HSD17B13 RNAi藥劑包含經修飾核苷酸，該等修飾核苷酸在有義鏈之5'末端偶聯至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺基團之靶向配體(三齒配體)且具有如本文之雙鏈體結構中所陳述的經修飾序列。(與HSD17B13 RNAi藥劑相關之特異性修飾及結構資訊可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06185 (組2)及 AD06187 (組3)包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi

藥劑AD06210 (組4)包含經設計以抑制基因位置513之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06213 (組5)包含經設計以抑制基因位置759之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06214 (組6)包含經設計以抑制基因位置791之HSD17B13基因表現之核苷酸序列。(*參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0246】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻小鼠(n=4)。在第-1天(治療前)、第8天、第15天及第22天收集血清，且根據上文實例6中所陳述之程序來測定SEAP表現程度。實驗數據展示於下列表22中：

表22.來自實例10之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-1天)之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天	
組編號	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均SEAP**	**標准偏差(+/-)**
組1 (鹽水媒劑)	0.735	0.042	0.751	0.063	0.651	0.200
組2 (3.0 mg/kg AD06185)	0.233	0.045	0.136	0.061	0.111	0.054
組3 (3.0 mg/kg AD06187)	0.191	0.028	0.097	0.067	0.080	0.039
組4 (3.0 mg/kg AD06210)	0.256	0.038	0.201	0.062	0.195	0.079
組5 (3.0 mg/kg AD06213)	0.315	0.054	0.235	0.045	0.163	0.015
組6 (3.0 mg/kg AD06214)	0.417	0.099	0.344	0.050	0.304	0.100

*如上文實例6中所述，在媒劑對照組(組1)中SEAP隨時間逐漸減小係由於小鼠細胞因動物中之天然細胞複製而損失SEAP報告基因，且並非任一抑制性化合物之結果。

【0247】 與媒劑對照(組1)相比，每一投藥組(亦即組2至6)中之每一HSD17B13 RNAi藥劑在所有量測時間點皆展示SEAP減少。

實例11. *HSD17B13 RNAi藥劑在HSD17B13-SEAP小鼠中之活體內測試。*

【0248】 使用上文實例6中所闡述之HSD17B13-SEAP小鼠模型。在第1天，根據下列表23，向每一小鼠給予200 μl/ 20 g動物重量之單一皮下投與，該投與含有一定mg/kg (mpk)劑量之調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表23.實例11之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	0.625 mg/kg AD06280	在第1天之單一注射
3	1.25 mg/kg AD06280	在第1天之單一注射
4	2.5 mg/kg AD06280	在第1天之單一注射
5	5.0 mg/kg AD06280	在第1天之單一注射
6	0.625 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
7	1.25 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
8	2.5 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
9	5.0 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射

【0249】 兩種HSD17B13 RNAi藥劑皆包含經修飾核苷酸，該等修飾核苷酸在有義鏈之5'末端偶聯至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺基團之靶向配體(三齒配體)且具有如本文之雙鏈體結構中所陳述的經修飾序列。(與HSD17B13 RNAi藥劑相關之特異性修飾及結構資訊可*參見*表3-6)。

【0250】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻小鼠(n=4)，只是媒劑對照組僅具有兩隻(2)小鼠。在第-1天(治療前)、第8天、第15天、第22天

及第29天收集血清，且根據上文實例6中所陳述之程序來測定SEAP表現程度。實驗數據展示於下列表24中：

表24.來自實例11之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-1天)及對照之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天		第29天	
組編號	平均 SEAP	標准偏差(+/-)	平均 SEAP	標准偏差(+/-)	平均 SEAP	標准偏差(+/-)	平均 SEAP	標准偏差(+/-)
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.079	1.000	0.231	1.000	0.284	1.000	0.105
組2 (0.625 mg/kg AD06280)	1.000	0.186	0.827	0.177	0.767	0.338	0.741	0.271
組3 (1.25 mg/kg AD06280)	0.889	0.161	0.585	0.102	0.477	0.128	0.406	0.099
組4 (2.5 mg/kg AD06280)	0.813	0.103	0.579	0.151	0.558	0.283	0.517	0.277
組5 (5.0 mg/kg AD06280)	0.214	0.098	0.109	0.047	0.080	0.024	0.081	0.028
組6 (0.625 mg/kg AD06187)	0.605	0.132	0.525	0.187	0.520	0.209	0.522	0.182
組7 (1.25 mg/kg AD06187)	0.656	0.152	0.514	0.176	0.569	0.130	0.600	0.109
組8 (2.5 mg/kg AD06187)	0.480	0.124	0.223	0.114	0.203	0.123	0.177	0.107
組9 (5.0 mg/kg AD06187)	0.203	0.056	0.050	0.015	0.045	0.008	0.054	0.014

【0251】 與媒劑對照(組1)相比，兩種所測試HSD17B13 RNAi藥劑(亦即AD06280及AD06187)皆展示SEAP減少。

實例12. *HSD17B13 RNAi藥劑在HSD17B13-SEAP小鼠中之活體內測試。*

【0252】 使用上文實例6中所闡述之HSD17B13-SEAP小鼠模型。在第1天，根據下列表25，向每一小鼠給予200 μl/ 20 g動物重量之單一皮下投與，該投與含有3 mg/kg (mpk)調配於醫藥上可接受之鹽水緩衝液中之HSD17B13 RNAi藥劑或媒劑對照(不含RNAi藥劑之鹽水緩衝液)。

表25.實例12之投藥組

組	RNAi藥劑及劑量	投藥方案
1	鹽水(無RNAi藥劑)	在第1天之單一注射
2	3 mg/kg AD06187	在第1天之單一注射
3	3 mg/kg AD06208	在第1天之單一注射
4	3 mg/kg AD06209	在第1天之單一注射
5	3 mg/kg AD06215	在第1天之單一注射
6	3 mg/kg AD06216	在第1天之單一注射
7	3 mg/kg AD06219	在第1天之單一注射

【0253】 所有HSD17B13 RNAi藥劑皆包含經修飾核苷酸，該等修飾核苷酸在有義鏈之5'末端偶聯至包含三個N-乙醯基-半乳糖胺基團之靶向配體(三齒配體)且具有如本文之雙鏈體結構中所陳述的經修飾序列。(與HSD17B13 RNAi藥劑相關之特異性修飾及結構資訊可*參見*表3-6)。HSD17B13 RNAi藥劑AD06187 (組2)包含經設計以抑制基因位置499之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06208 (組3)包含經設計以抑制基因位置92之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06209 (組4)包含經設計以抑制基因位置417之

HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06215 (組5)包含經設計以抑制基因位置1418之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06216 (組6)包含經設計以抑制基因位置1502之HSD17B13基因表現之核苷酸序列；HSD17B13 RNAi藥劑AD06219 (組7)包含經設計以抑制表現基因位置2195之HSD17B13基因之核苷酸序列。(*參見*SEQ ID NO:1及表2之所提及HSD17B13基因)。

【0254】 在皮膚與肌肉之間實施注射(亦即皮下注射)且注射至頸部及肩部區域之鬆弛皮膚中。測試每一組中之四(4)隻小鼠(n=4)。在第-1天(治療前)、第8天、第15天及第22天收集血清且根據上文實例6中所陳述之程序來測定SEAP表現程度。實驗數據展示於下列表26中：

表26.來自實例12之HSD17B13-SEAP小鼠中之正規化至治療前(第-1天)及對照之平均SEAP

	第8天		第15天		第22天	
組編號	**平均 SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均 SEAP**	**標准偏差(+/-)**	**平均 SEAP**	**標准偏差(+/-)**
組1 (鹽水媒劑)	1.000	0.29	1.000	0.112	1.000	0.207
組2 (3 mg/kg AD06187)	0.288	0.156	0.205	0.131	0.186	0.151
組3 (3 mg/kg AD06208)	0.393	0.048	0.323	0.088	0.268	0.054
組4 (3 mg/kg AD06209)	0.614	0.106	0.481	0.146	0.315	0.06
組5 (3 mg/kg AD06215)	0.790	0.355	0.662	0.281	0.578	0.202
組6 (3 mg/kg AD06216)	0.962	0.556	0.867	0.681	0.612	0.404
組7 (3 mg/kg AD06219)	0.878	0.425	0.848	0.479	0.688	0.352

其他實施例

【0255】 應理解，儘管已結合本發明之詳細說明闡述本發明，但上文闡述意欲闡釋而非限制本發明範圍，本發明之範圍係由隨附申請專利範

圍之範圍所界定。其他態樣、優點及修改皆在下列申請專利範圍之範圍內。

【序列表】

<110> 美商愛羅海德製藥公司(ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用於抑制17β-HSD第13型(HSD17B13)表現之RNAi藥劑、其組合物及使用方法

<130> 30667-P3

<140> TW 108133764
<141> 2019-09-19

<150> US 62/733,320
<151> 2018-09-19

<150> US 62/773,707
<151> 2018-11-30

<150> US 62/890,220
<151> 2019-08-22

<160> 309

<210> 1
<211> 2397
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 人工序列羥基類固醇17-β去氫酶13 (HSD17B13)，轉錄物變體A，NM_178135.4

<400> 1
agacagtacc tcctccctag gactacacaa ggactgaacc agaaggaaga ggacagagca 60

aagccatgaa catcatccta gaaatccttc tgcttctgat caccatcatc tactcctact 120

tggagtcgtt ggtgaagttt ttcattcctc agaggagaaa atctgtggct ggggagattg 180

ttctcattac tggagctggg catggaatag gcaggcagac tacttatgaa tttgcaaaac 240

gacagagcat attggttctg tgggatatta ataagcgcgg tgtggaggaa actgcagctg 300

agtgccgaaa actaggcgtc actgcgcatg cgtatgtggt agactgcagc aacagagaag 360

agatctatcg ctctctaaat caggtgaaga aagaagtggg tgatgtaaca atcgtggtga 420

ataatgctgg gacagtatat ccagccgatc ttctcagcac caaggatgaa gagattacca 480

agacatttga ggtcaacatc ctaggacatt tttggatcac aaaagcactt cttccatcga 540

tgatggagag aaatcatggc cacatcgtca cagtggcttc agtgtgcggc cacgaaggga 600

ttccttacct catcccatat tgttccagca aatttgccgc tgttggcttt cacagaggtc 660

tgacatcaga acttcaggcc ttgggaaaaa ctggtatcaa aacctcatgt ctctgcccag 720

tttttgtgaa tactgggttc accaaaaatc caagcacaag attatggcct gtattggaga 780

cagatgaagt cgtaagaagt ctgatagatg gaatacttac caataagaaa atgatttttg 840

ttccatcgta tatcaatatc tttctgagac tacagaagtt tcttcctgaa cgcgcctcag 900

cgattttaaa tcgtatgcag aatattcaat ttgaagcagt ggttggccac aaaatcaaaa 960

tgaaatgaat aaataagctc cagccagaga tgtatgcatg ataatgatat gaatagtttc 1020

gaatcaatgc tgcaaagctt tatttcacat tttttcagtc ctgataatat taaaaacatt 1080

ggtttggcac tagcagcagt caaacgaaca agattaatta cctgtcttcc tgtttctcaa 1140

gaatatttac gtagtttttc ataggtctgt ttttcctttc atgcctctta aaaacttctg 1200

tgcttacata aacatactta aaaggttttc tttaagatat tttatttttc catttaaagg 1260

tggacaaaag ctacctccct aaaagtaaat acaaagagaa cttatttaca cagggaaggt 1320

ttaagactgt tcaagtagca ttccaatctg tagccatgcc acagaatatc aacaagaaca 1380

cagaatgagt gcacagctaa gagatcaagt ttcagcaggc agctttatct caacctggac 1440

atattttaag attcagcatt tgaaagattt ccctagcctc ttccttttc attagcccaa 1500

aacggtgcaa ctctattctg gactttatta cttgattctg tcttctgtat aactctgaag 1560

tccaccaaaa gtggaccctc tatatttcct ccctttttat agtcttataa gatacattat 1620

gaaaggtgac cgactctatt ttaaatctca gaattttaag ttctagcccc atgataacct 1680

ttttctttgt aatttatgct ttcatatatc cttggtccca gagatgttta gacaatttta 1740

ggctcaaaaa ttaaagctaa cacaggaaaa ggaactgtac tggctattac ataagaaaca 1800

atggacccaa gagaagaaaa ggaagaaaga aaggtttttt ggtttttgtt ttgttttgtt 1860

ttgttttttg ttttttgag atggagtctc actctttcgc ccaggctgga gtgcagtggt 1920

atgatctcag ctcactgcaa gctccacctc ccgggttcac gccattctcc tgcctcagcc 1980

tcctgagtag ctgggactac aggcgcccgc caccacaccc ggctaatttt ttgtattttt 2040

tgtagagacg gggtttcacc atgttagcca agatggtctc gatctcctga cctcgtgatc 2100

cacctgcctc ggcctcccaa agtgctggga ttacgggtgt gagccaccgt gcccagcctt 2160

ttttttttta atagaaaaaa taatccgact cccactacat caagactaat cttgttttgt 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> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 2
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 3
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 3
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 4
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 4
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 5
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 5
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 6
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 7
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 8
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 8
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 9
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 9
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 10
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 10
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 11
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 12
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 12

gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 13
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 13
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 14
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 15
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 15
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 16
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 17
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 17
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 18
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 18
uaagaagucu gauagaugg 19

<210> 19
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 19
gaucacaaaa gcacuucuu 19

<210> 20
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 20
cuaggacauu uuuggauca 19

<210> 21
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 21
aggucaacau ccuaggaca 19

<210> 22
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 22
cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 23
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 23
caacauccua ggacauuuu 19

<210> 24
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HSD17B13 mRNA (基因轉錄物)靶序列

<400> 24
auuauggccu guauuggag 19

<210> 25
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 25
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 26
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 26
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 27
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 27

ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 28
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 28
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 29
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 29
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 30
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 30
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 31
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 31
ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 32
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 32
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 33
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 33
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 34
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 34
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 35
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 35
ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 36
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 36
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 37
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 37
aagaagugcu uuugugauc 19

<210> 38
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 38
uagaagugcu uuugugauc 19

<210> 39
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 39
nagaagugcu uuugugauc 19

<210> 40
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 40
nagaagugcu uuugugaun 19

<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 41
ugauccaaaa auguccuag 19

<210> 42
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 42
agauccaaaa auguccuag 19

<210> 43
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 43
ngauccaaaa auguccuag 19

<210> 44
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 44
ngauccaaaa auguccuan 19

<210> 45
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 45
ugauccaaaa auguccuag 19

<210> 46
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 46
agauccaaaa auguccuag 19

<210> 47
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 47
ngauccaaaa auguccuag 19

<210> 48
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 48
ngauccaaaa auguccuan 19

<210> 49
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 49
uguccuagga uguugaccu 19

<210> 50
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 50
aguccuagga uguugaccu 19

<210> 51
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 51
nguccuagga uguugaccu 19

<210> 52
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 52
nguccuagga uguugaccn 19

<210> 53
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 53
ccagaauaga guugcaccg 19

<210> 54
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 54
ucagaauaga guugcaccg 19

<210> 55
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 55
acagaauaga guugcaccg 19

<210> 56
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 56
ncagaauaga guugcaccg 19

<210> 57
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 57
ncagaauaga guugcaccn 19

<210> 58
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 58
aaaauguccu aggauguug 19

<210> 59
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 59
uaaauguccu aggauguug 19

<210> 60
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 60
naaauguccu aggauguug 19

<210> 61
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 61
naaauguccu aggauguun 19

<210> 62
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 62
cuccaauaca ggccauaau 19

<210> 63
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 63
uuccaauaca ggccauaau 19

<210> 64
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任一核鹼基

<400> 64
nuccaauaca ggccauaau 19

<210> 65
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 65
nuccaauaca ggccauaan 19

<210> 66
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 66
uaagaagucu gauagaugg 19

<210> 67
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 67
uaagaagucu gauagauga 19

<210> 68
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 68
uaagaagucu gauagaugn 19

<210> 69
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 69
naagaagucu gauagaugn 19

<210> 70
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 70
uaagaagucu gauagaung 19

<210> 71
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 71
uaagaagucu gauagauna 19

<210> 72
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 72
uaagaagucu gauagaunn 19

<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 73
naagaagucu gauagaunn 19

<210> 74
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 74
uaagaagucu gauanaugg 19

<210> 75
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 75
uaagaagucu gauanauga 19

<210> 76
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 76
uaagaagucu gauanaugn 19

<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 77
naagaagucu gauanaugn 19

<210> 78
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 78
gaucacaaaa gcacuucuu 19

<210> 79
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 79
gaucacaaaa gcacuucua 19

<210> 80
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 80
gaucacaaaa gcacuucun 19

<210> 81
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 81
naucacaaaa gcacuucun 19

<210> 82
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 82
cuaggacauu uuuggauca 19

<210> 83
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 83
cuaggacauu uuuggaucu 19

<210> 84
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 84
cuaggacauu uuuggaucn 19

<210> 85
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 85
nuaggacauu uuuggaucn 19

<210> 86
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 86
cuaggacauu uuugnauca 19

<210> 87
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 87
cuaggacauu uuugnaucu 19

<210> 88
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 88
cuaggacauu uuugnaucn 19

<210> 89
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 89
nuaggacauu uuugnaucn 19

<210> 90
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 90
aggucaacau ccuaggaca 19

<210> 91
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 91
aggucaacau ccuaggacu 19

<210> 92
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 92

aggucaacau ccuaggacn 19

<210> 93
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 93
nggucaacau ccuaggacn 19

<210> 94
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 94
cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 95
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 95
cggugcaacu cuauucuga 19

<210> 96
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 96
cggugcaacu cuauucugu 19

<210> 97
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 97
cggugcaacu cuauucugn 19

<210> 98
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 98
nggugcaacu cuauucugn 19

<210> 99
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 99
caacauccua ggacauuuu 19

<210> 100
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 100
caacauccua ggacauuua 19

<210> 101
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 101
caacauccua ggacauuun 19

<210> 102
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 102
naacauccua ggacauuun 19

<210> 103
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 103
auuauggccu guauuggag 19

<210> 104
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<400> 104
auuauggccu guauuggaa 19

<210> 105
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任一核鹼基

<400> 105
auuauggccu guauuggan 19

<210> 106
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈核心19-聚體鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n =任一核鹼基

<400> 106
nuuauggccu guauuggan 19

<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 107
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 108
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 109
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 110
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 111
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 111
ugauccaaaa auguccuagg a 21

<210> 112
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 112
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 113
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 113
uguccuagga uguugaccuc u 21

<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 114
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 115
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 116
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 116
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 117
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 118
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 119
ugauccaaaa auguccuagg u 21

<210> 120
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 120
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 121
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 121
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 122
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 122
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 123
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 123
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 124
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 124
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 125
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 125
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 126
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 126
uagaugaugg ugaucagaag c 21

<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 127
uacuguccca gcauuauuca c 21

<210> 128
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 128
aagaagugcu uuugugaucc a 21

<210> 129
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 129
ugucagaccu cugugaaagc c 21

<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 130
uugaugucag accucuguga c 21

<210> 131
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 131
uuccaauaca ggccauaauc c 21

<210> 132
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 132
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 133
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 133
ucagguugag auaaagcugc c 21

<210> 134
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 134
uccagaauag aguugcaccg u 21

<210> 135
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 135
aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 136
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 136
ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 137
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 137
acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 138
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 138
ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 139
ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 140
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 140
ucagaauaga guugcaccgu g 21

<210> 141
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 141
ucagaauaga guugcaccgg u 21

<210> 142
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 142
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 143
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 143
ucagaauaga guugcaccgc c 21

<210> 144
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 144
ucagaauaga guugcaccgg c 21

<210> 145
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 145
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 146
agugacucca gguaggagua g 21

<210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 147
aagaacuuua ccagugacuc c 21

<210> 148
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 148
aagaacuuua ccagugacuc g 21

<210> 149
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 149
uugcagucca ccacaaacac g 21

<210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 150
ucagcaucga uggaaggagu g 21

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 151
agaguuucuu cucagcaucg a 21

<210> 152
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 152
ucaguauuca cgaacacagg g 21

<210> 153
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 153
ucaguauuca cgaacacagg c 21

<210> 154
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 154
ugaagaucau uuucuuguug g 21

<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 155
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 156
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 157
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 157
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 158
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 159
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 159
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 160
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 161
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 161
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 162
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 163
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 163
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 164
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 164
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈經修飾序列

<400> 165
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 166
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 166
gacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 167
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 167
ugaggucaac auccuaggac a 21

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 168
ugaggucaac auccuagnac a 21

<210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 169
gucaacaucc uaggacauuu u 21

<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基-2-胺基腺苷-3'-磷酸酯

<400> 170
gucaacaucc uaggacnuuu u 21

<210> 171
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 171
uccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 172
uccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 173
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 173
ggaggucaac auccuaggac a 21

<210> 174
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 174
agaggucaac auccuaggac a 21

<210> 175
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 175
ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 176
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 176
accuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 177
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 177
gccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 178
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 178
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 179
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 179
gcuucugauc accaucaucu a 21

<210> 180
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 180
gugaauaaug cugggacagu a 21

<210> 181
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 181
uggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 182
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 182
ggcuuucaca gaggucugac a 21

<210> 183
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 183
gucacagagg ucugacauca a 21

<210> 184
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 184
ggauuauggc cuguauugga a 21

<210> 185
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 185
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 186
ggcagcuuua ucucaaccug a 21

<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 187
acggugcaac ucuauucugg a 21

<210> 188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 188
gugcaacucu auucuggacu u 21

<210> 189
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 189
ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 190
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 190
cuacaucaag acuaaucuug u 21

<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 191
cggugcaacu cuauucugau u 21

<210> 192
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 192
agcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 193
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 193
cacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 194
accggugcaa cucuauucug a 21

<210> 195
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 7
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 195
gacgguncaa cucuauucug a 21

<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 5
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 196
gacgnugcaa cucuauucug a 21

<210> 197
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 197
gacggugcaa cucuauucun a 21

<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 198
ggcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 199
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 199
gccggugcaa cucuauucug a 21

<210> 200
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 200
cuacuccuac cuggagucac u 21

<210> 201
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 201
ggagucacug guaaaguucu u 21

<210> 202
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 202

cgagucacug guaaaguucu u 21

<210> 203
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 203
cguguuugug guggacugca a 21

<210> 204
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 204
cacuccuucc aucgaugcug a 21

<210> 205
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 205
ucgaugcuga gaagaaacuc u 21

<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 206
cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 207
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 207
gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 208
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 208
ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 209
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 209
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 210
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 211

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 211
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 212
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 212
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 213
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 213
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 214
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 214
cguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 215
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 215
gguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 216
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 216
gguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 217
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 217
gguaagaagu cugauanaug a 21

<210> 218
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 218
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 219
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 219
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈經修飾序列

<400> 220
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 221
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 221
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 222
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 223
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 224
ugauccaaaa auguccuagg a 21

<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 225
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 226

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 226
uguccuagga uguugaccuc u 21

<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 227
ugauccaaaa auguccuagg u 21

<210> 228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 228
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 229
uagaugaugg ugaucagaag c 21

<210> 230
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 230
uacuguccca gcauuauuca c 21

<210> 231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 231
aagaagugcu uuugugaucc a 21

<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 232
ugucagaccu cugugaaagc c 21

<210> 233
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 233
uugaugucag accucuguga c 21

<210> 234
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 234
uuccaauaca ggccauaauc c 21

<210> 235
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 235
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 236
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 236
ucagguugag auaaagcugc c 21

<210> 237
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 237
uccagaauag aguugcaccg u 21

<210> 238
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 238
aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 239
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 239
ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 240
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 240
acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 241
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 241
ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 242
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 242

ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 243
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 243
ucagaauaga guugcaccgu g 21

<210> 244
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 244
ucagaauaga guugcaccgg u 21

<210> 245
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 245
ucagaauaga guugcaccgc c 21

<210> 246
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 246
ucagaauaga guugcaccgg c 21

<210> 247
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 247
agugacucca gguaggagua g 21

<210> 248
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 248
aagaacuuua ccagugacuc c 21

<210> 249
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 249
aagaacuuua ccagugacuc g 21

<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 250
uugcagucca ccacaaacac g 21

<210> 251

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 251
ucagcaucga uggaaggagu g 21

<210> 252
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 252
agaguuucuu cucagcaucg a 21

<210> 253
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 253
ucaguauuca cgaacacagg g 21

<210> 254
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 254
ucaguauuca cgaacacagg c 21

<210> 255
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 255
ugaagaucau uuucuuguug g 21

<210> 256
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 256
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 257
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 257
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 258
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 258
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 259
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義鏈基本鹼基序列

<400> 259
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 260
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 260
gacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 261
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 261
ugaggucaac auccuaggac a 21

<210> 262
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 262
ugaggucaac auccuagnac a 21

<210> 263
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 263
gucaacaucc uaggacauuu u 21

<210> 264
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2-胺基腺嘌呤

<400> 264
gucaacaucc uaggacnuuu u 21

<210> 265
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 265
uccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 266
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17

<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 266
uccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 267
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 267
ggaggucaac auccuaggac a 21

<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 268
agaggucaac auccuaggac a 21

<210> 269
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 269
ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 270
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 270
accuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 271
gccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 272
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 272
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 273
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 273
gcuucugauc accaucaucu a 21

<210> 274
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 274
gugaauaaug cugggacagu a 21

<210> 275
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 275
uggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 276
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 276
ggcuuucaca gaggucugac a 21

<210> 277
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 277

gucacagagg ucugacauca a 21

<210> 278
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 278
ggauuauggc cuguauugga a 21

<210> 279
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 279
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 280
ggcagcuuua ucucaaccug a 21

<210> 281
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 281
acggugcaac ucuauucugg a 21

<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 282
gugcaacucu auucuggacu u 21

<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 283
ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 284
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 284
cuacaucaag acuaaucuug u 21

<210> 285
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 285
cggugcaacu cuauucugau u 21

<210> 286

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 286
agcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 287
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 287
cacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 288
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 288
accggugcaa cucuauucug a 21

<210> 289
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 7
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 289
gacgguncaa cucuauucug a 21

<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 5
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 290
gacgnugcaa cucuauucug a 21

<210> 291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 291
gacggugcaa cucuauucun a 21

<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 292
ggcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 293
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 293
gccggugcaa cucuauucug a 21

<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 294
cuacuccuac cuggagucac u 21

<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 295
ggagucacug guaaaguucu u 21

<210> 296
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 296
cgagucacug guaaaguucu u 21

<210> 297
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 297
cguguuugug guggacugca a 21

<210> 298
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 298
cacuccuucc aucgaugcug a 21

<210> 299
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 299
ucgaugcuga gaagaaacuc u 21

<210> 300
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 300
cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 301
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 301
gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 302
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 302
ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 303
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 303
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 304
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 304
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 305
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 305
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 306
cguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<400> 307
gguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 308
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 308
gguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 309
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義鏈基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n =肌苷(次黃嘌呤)

<400> 309
gguaagaagu cugauanaug a 21

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於抑制HSD17B13基因表現之RNAi藥劑，其包含：

反義鏈，其包括與核鹼基序列UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3)相差0或1個核苷酸之至少19個鄰接核苷酸；及

有義鏈，其包括與該反義鏈至少部分地互補之至少19個核苷酸。

【請求項2】

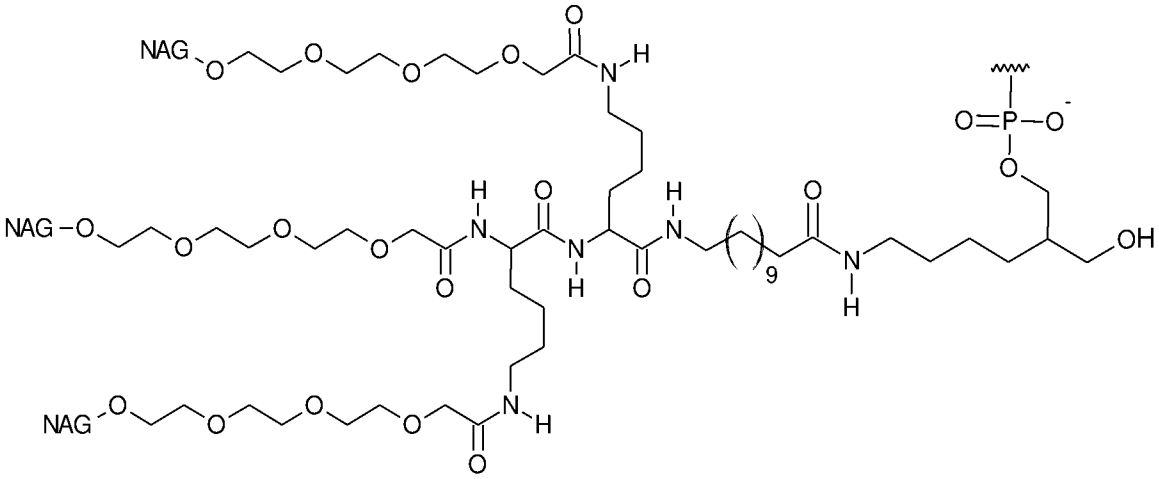
如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑連接至靶向配體。

【請求項3】

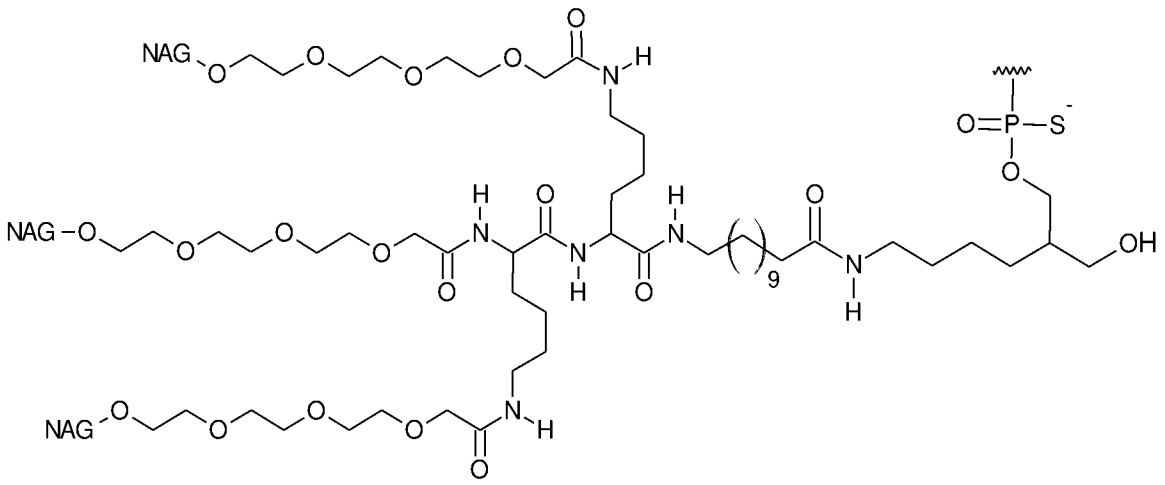
如請求項2之RNAi藥劑，其中該靶向配體包含N-乙醯基-半乳糖胺。

【請求項4】

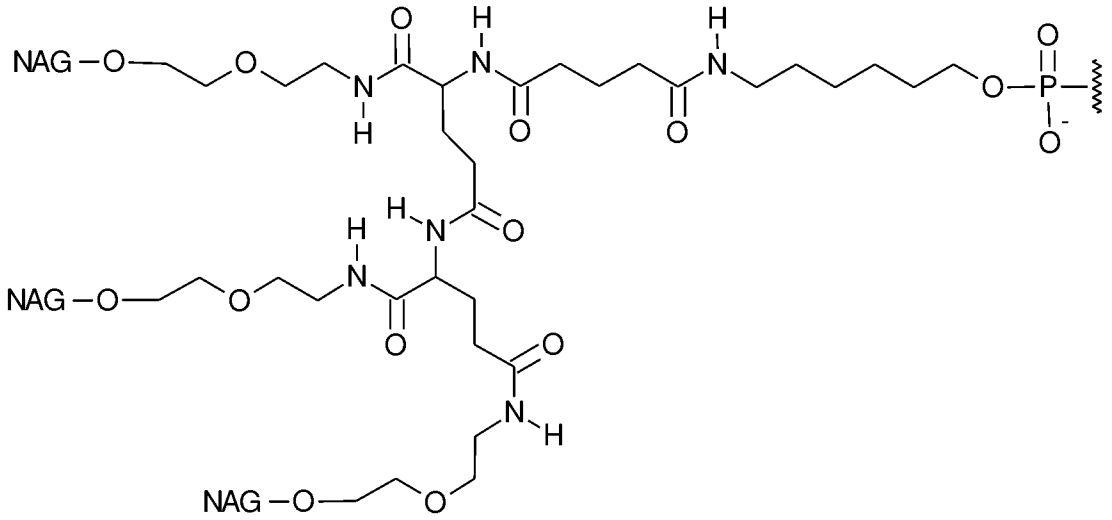
如請求項3之RNAi藥劑，其中該靶向配體包含以下之結構：



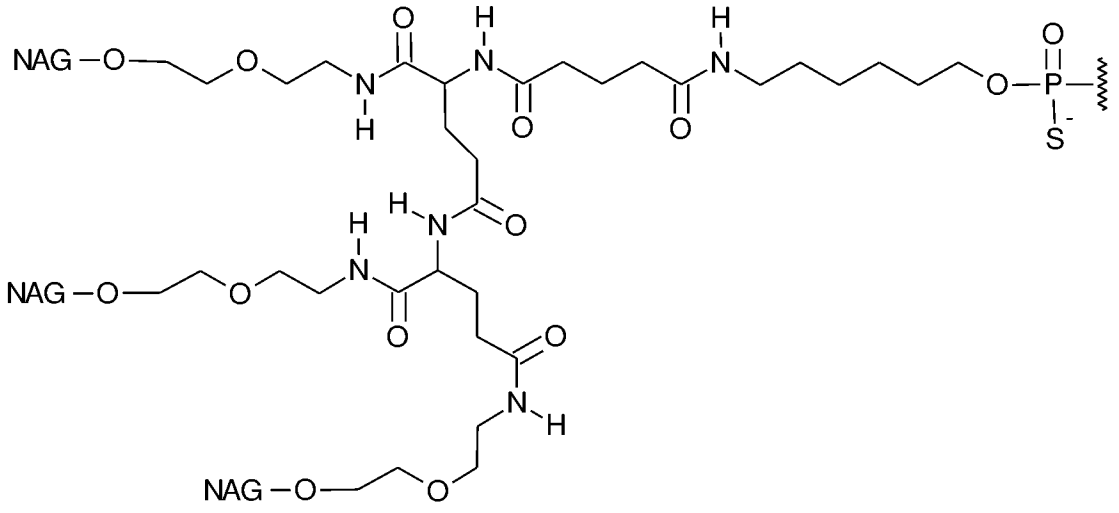
(NAG13)、



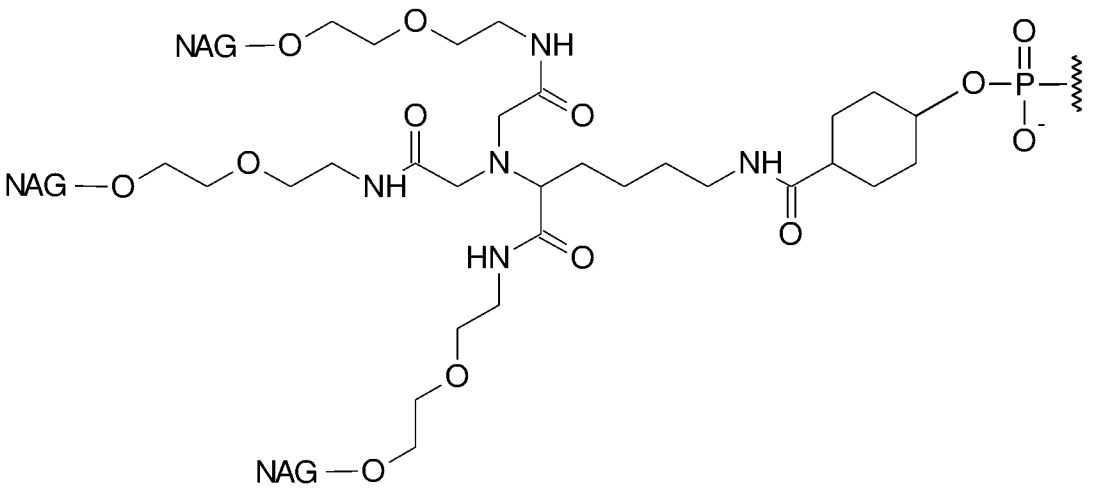
(NAG13)s、



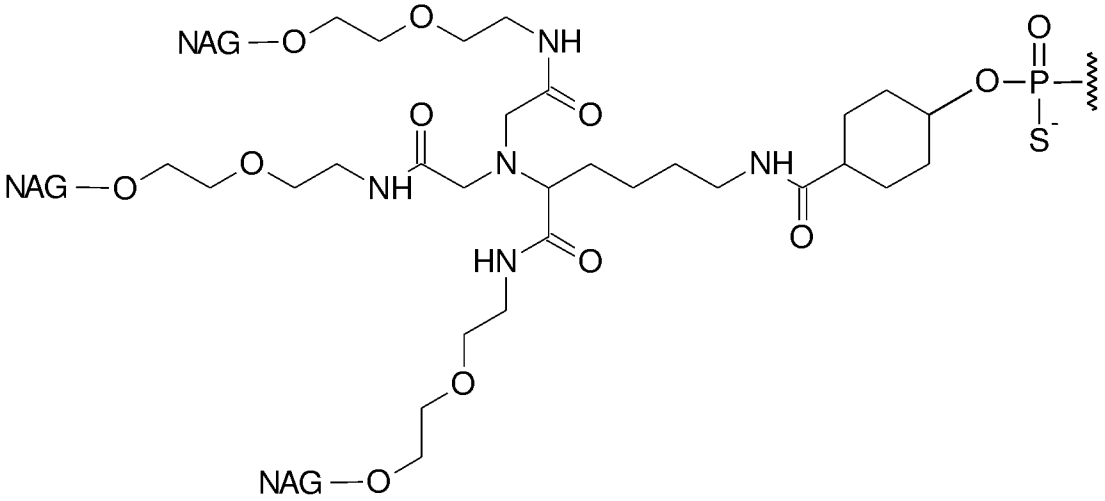
(NAG18)、



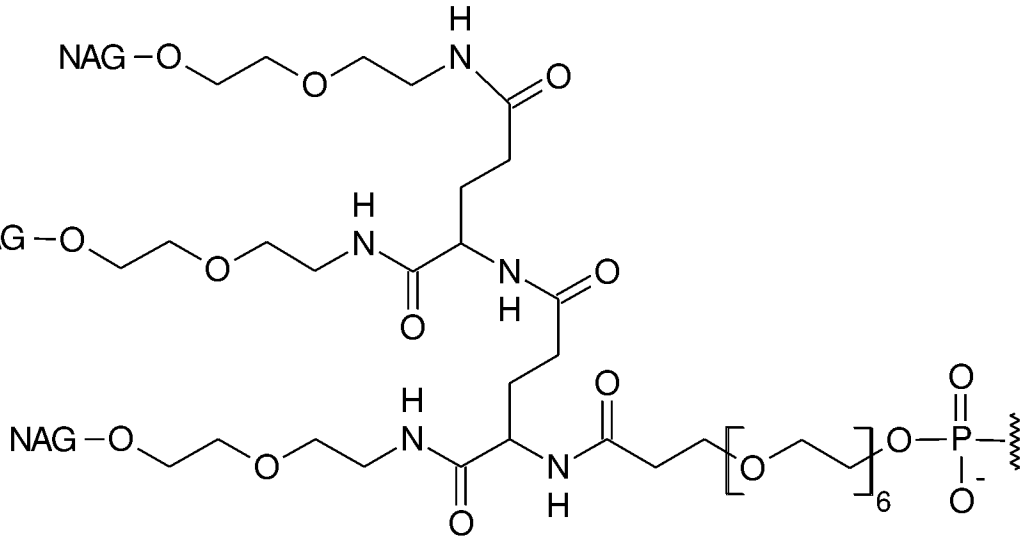
(NAG18)s、



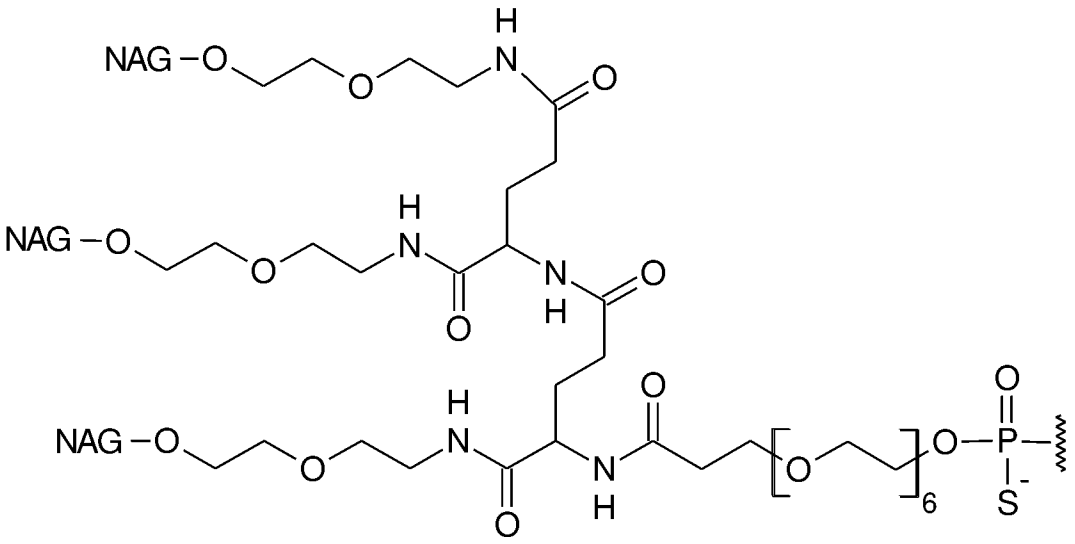
(NAG24)、



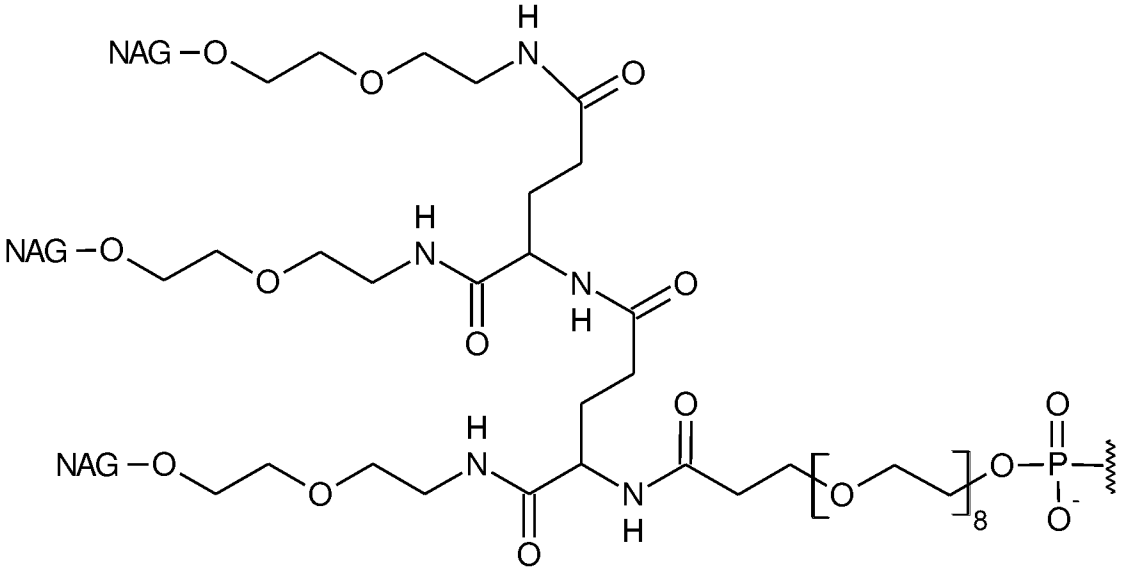
(NAG24)s、



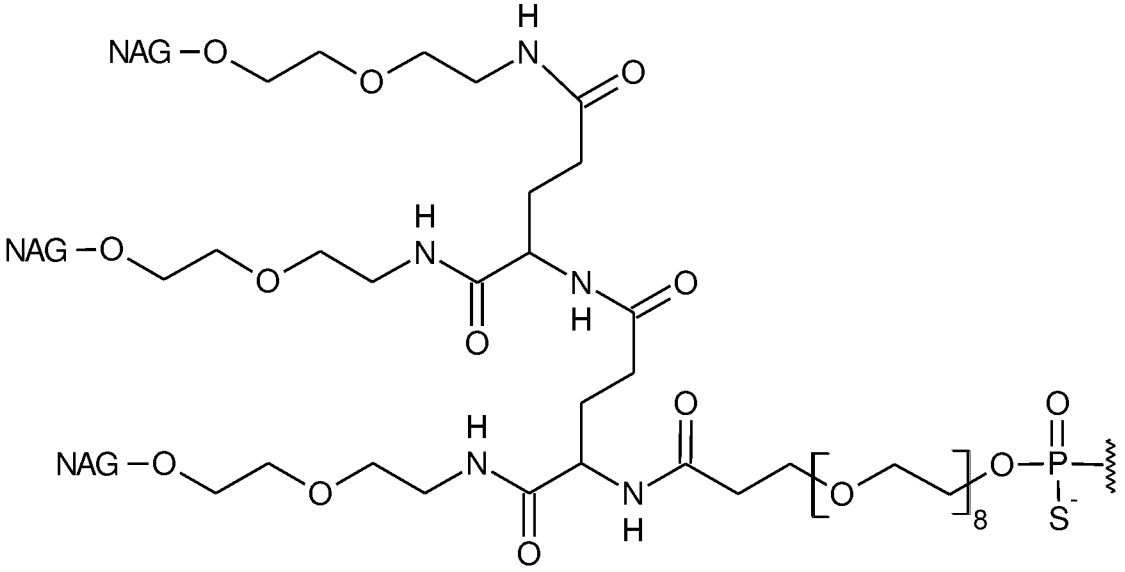
(NAG25)、



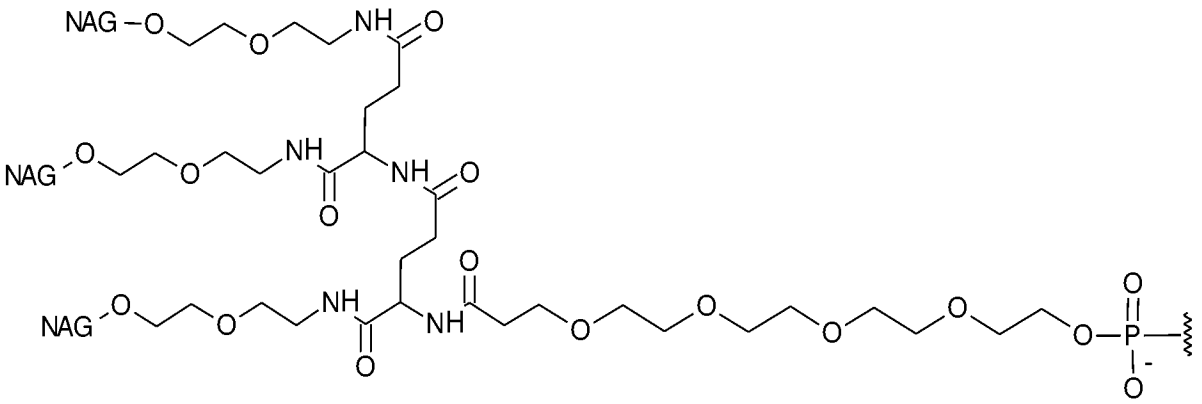
(NAG25)s、



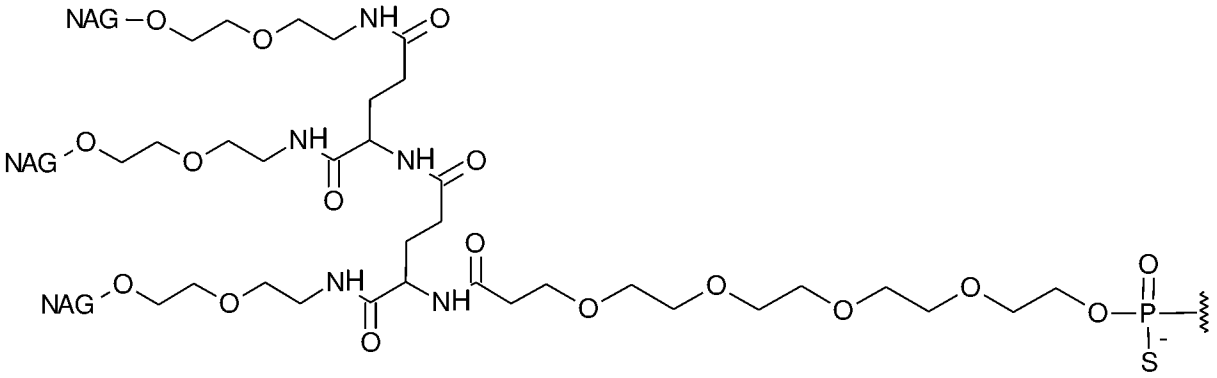
(NAG26)、



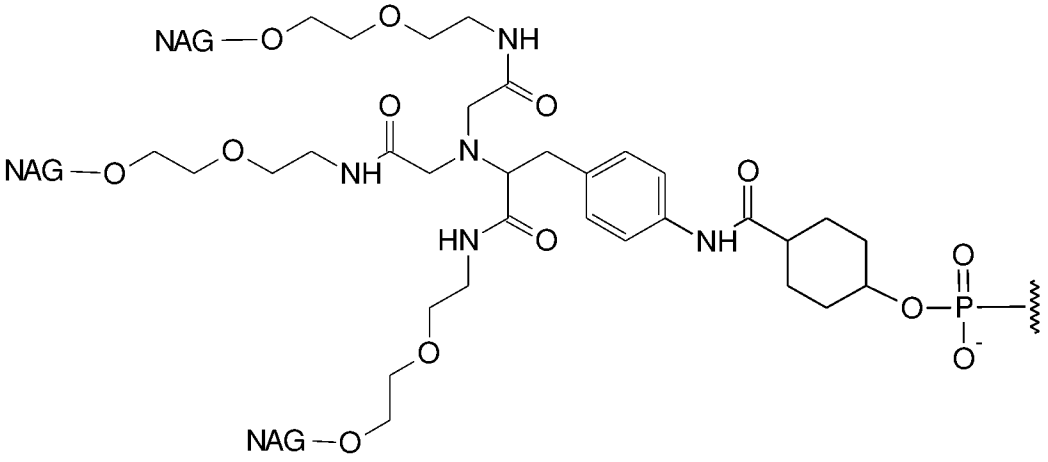
(NAG26)s、



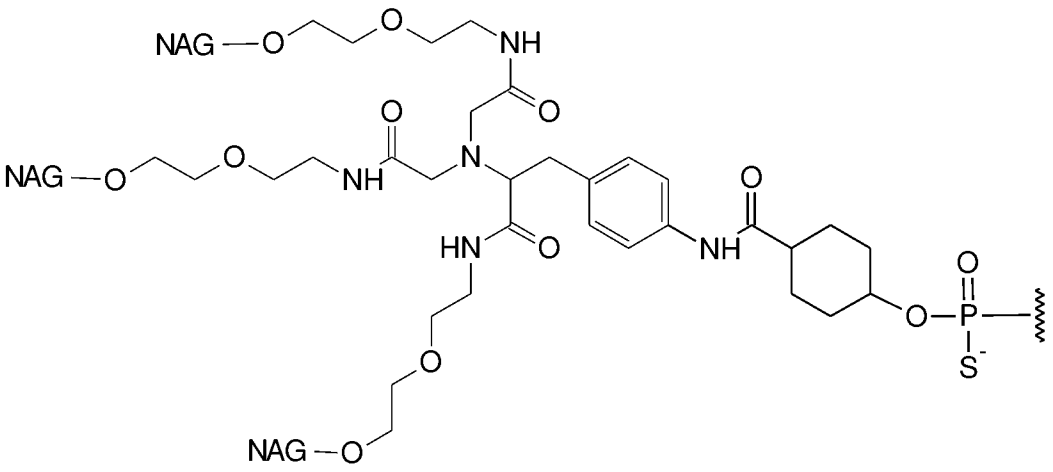
(NAG27)、



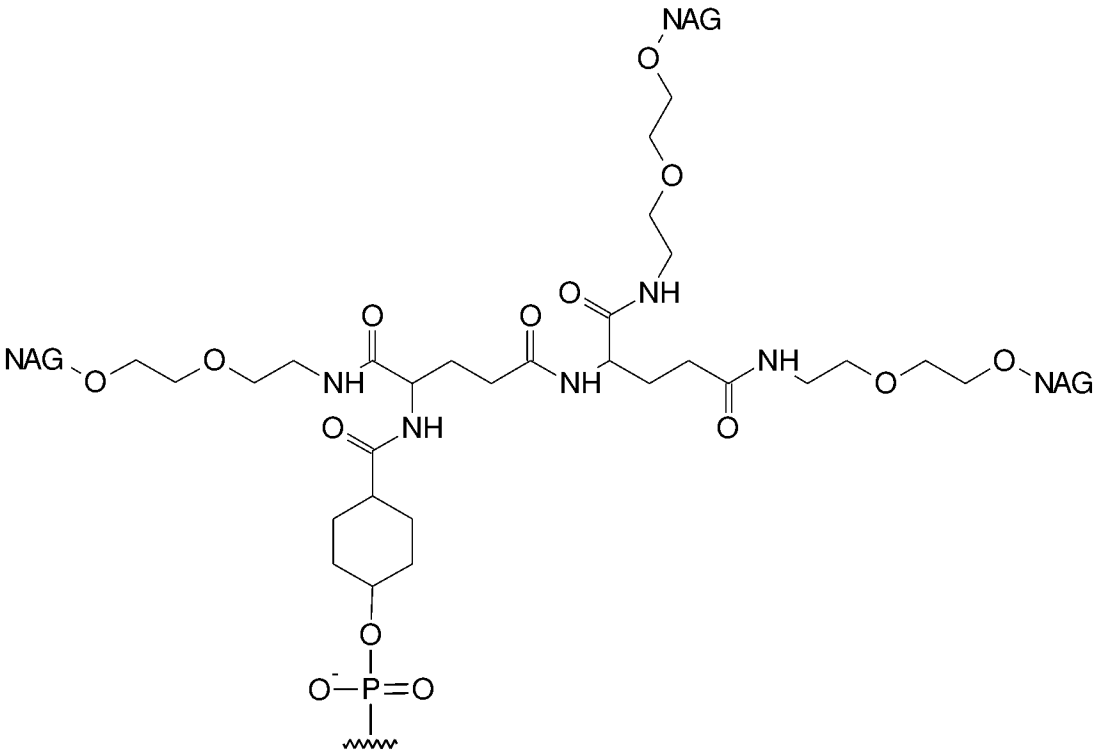
(NAG27)s、



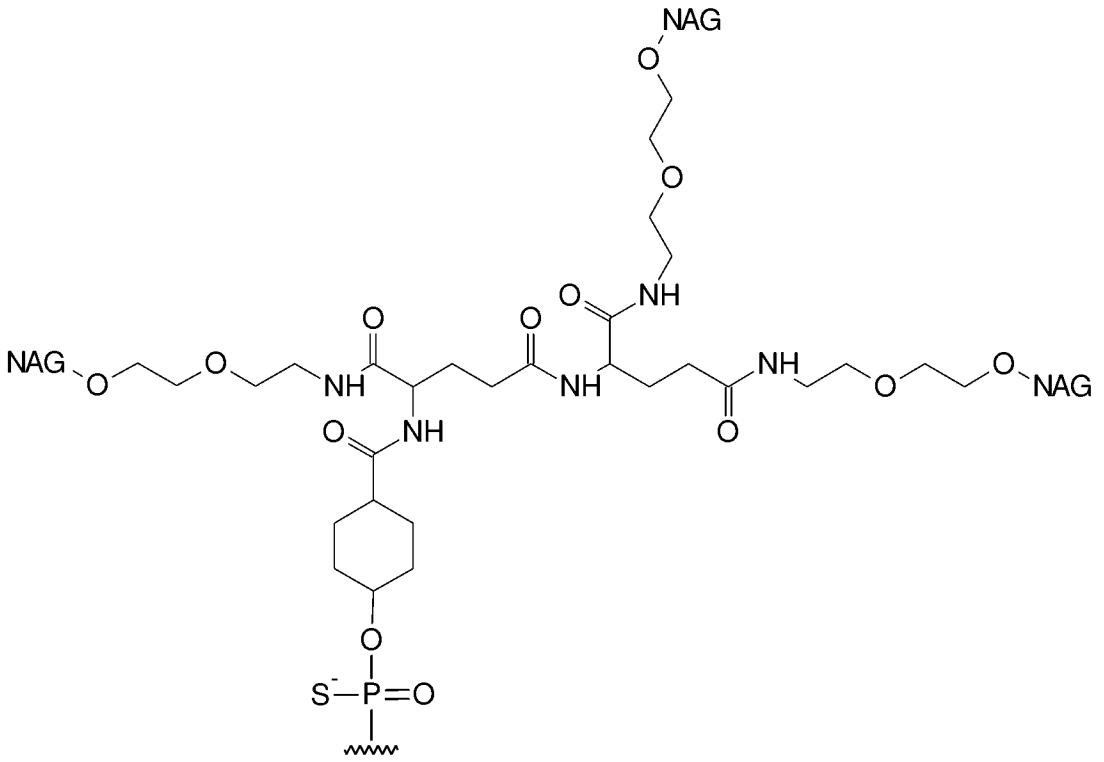
(NAG28)、



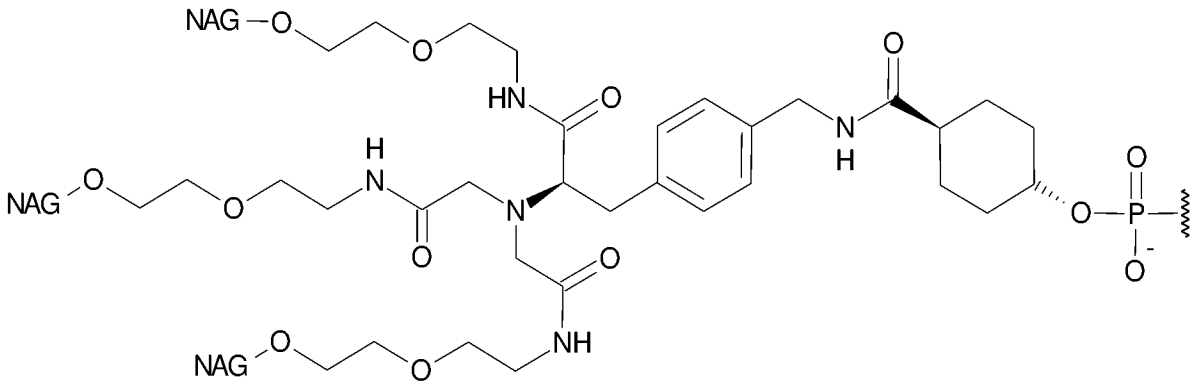
(NAG28)s、



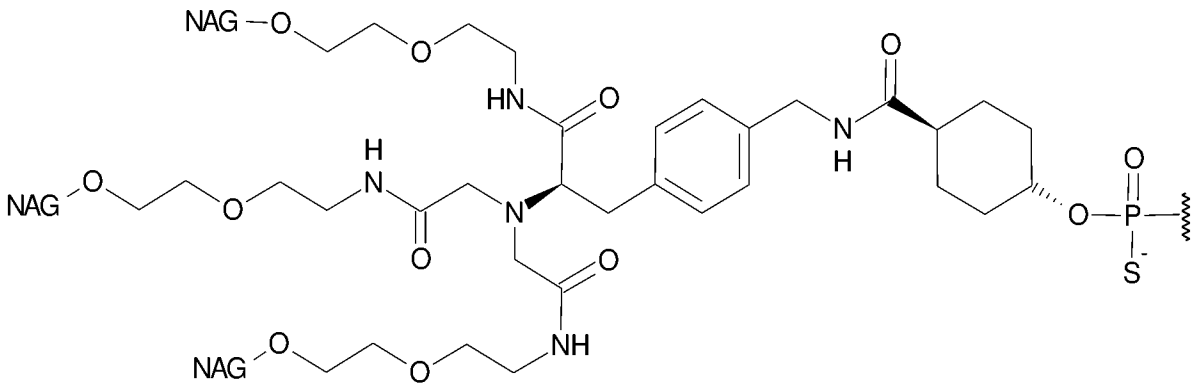
(NAG29)、



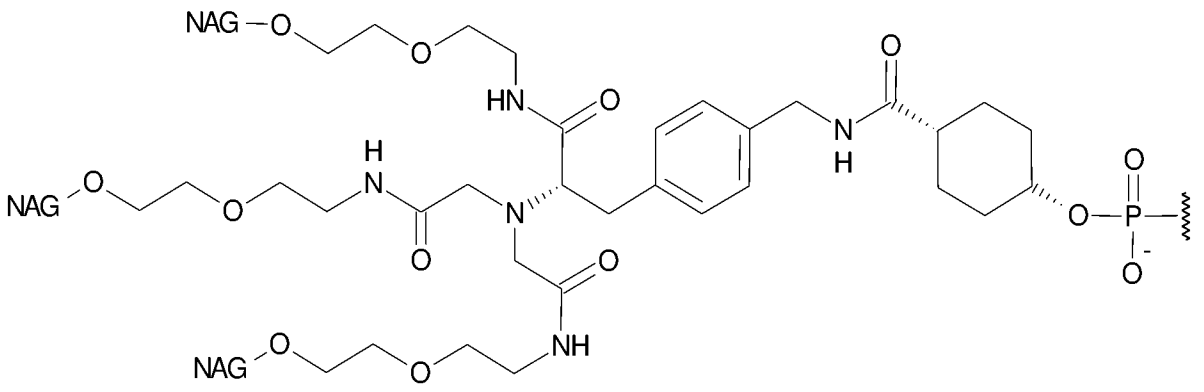
(NAG29)s、



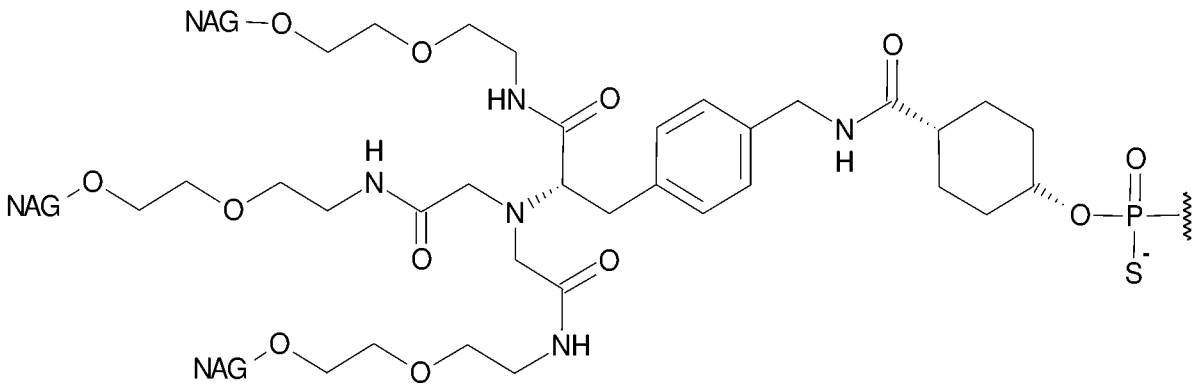
(NAG30)、



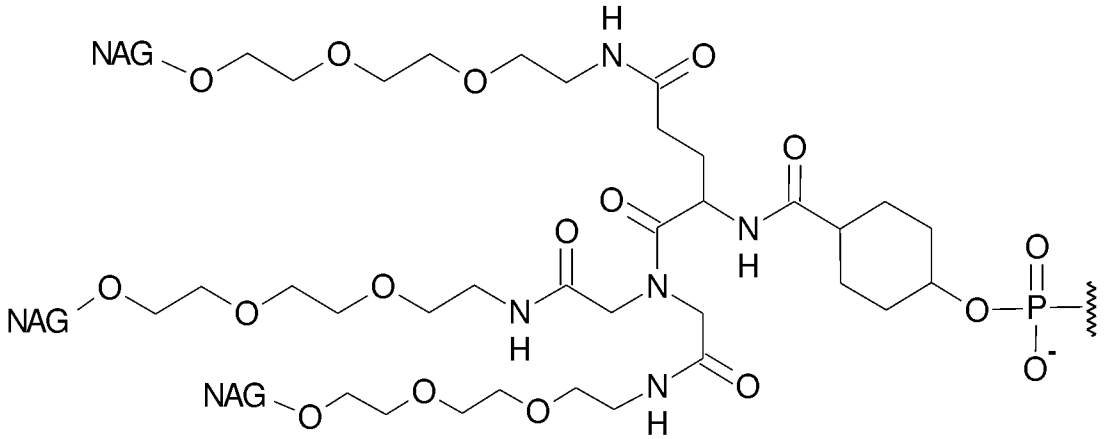
(NAG30)s、



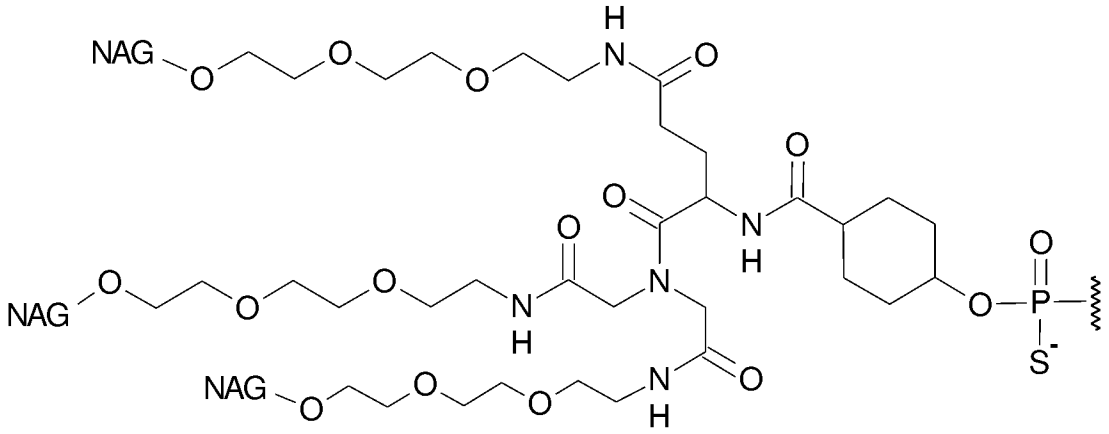
(NAG31)、



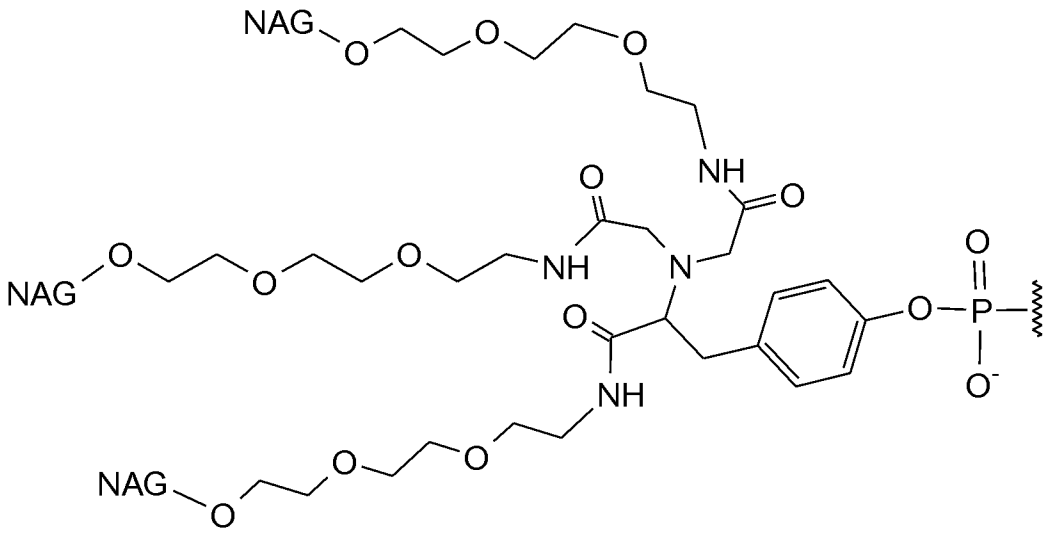
(NAG31)s、



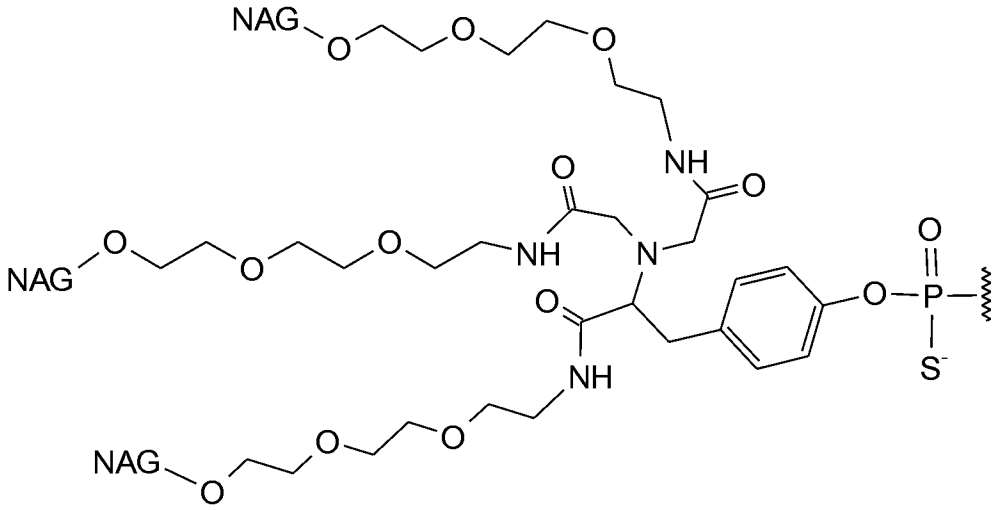
(NAG32)、



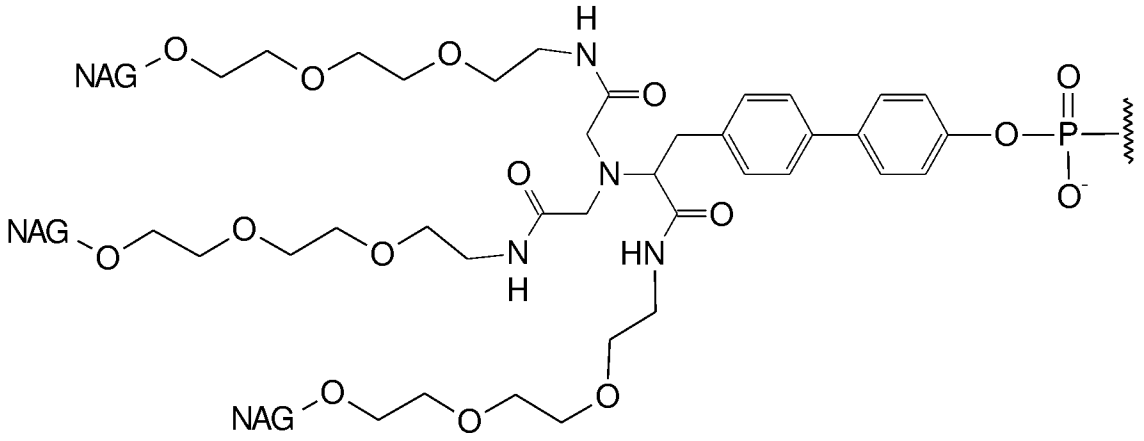
(NAG32)s、



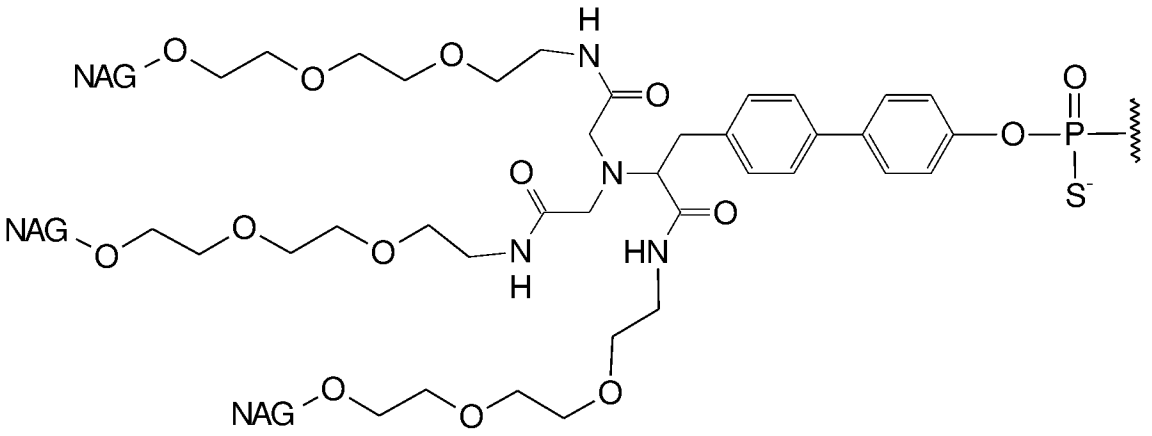
(NAG33)、



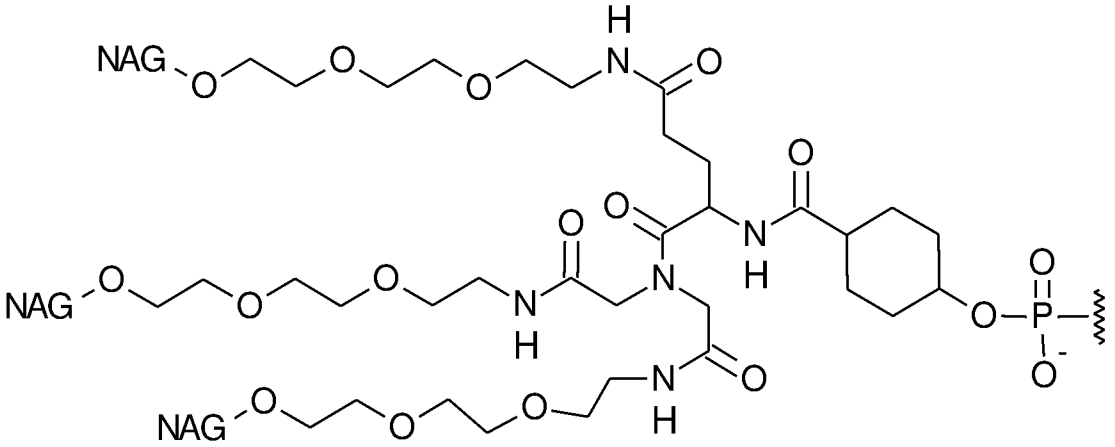
(NAG33)s、



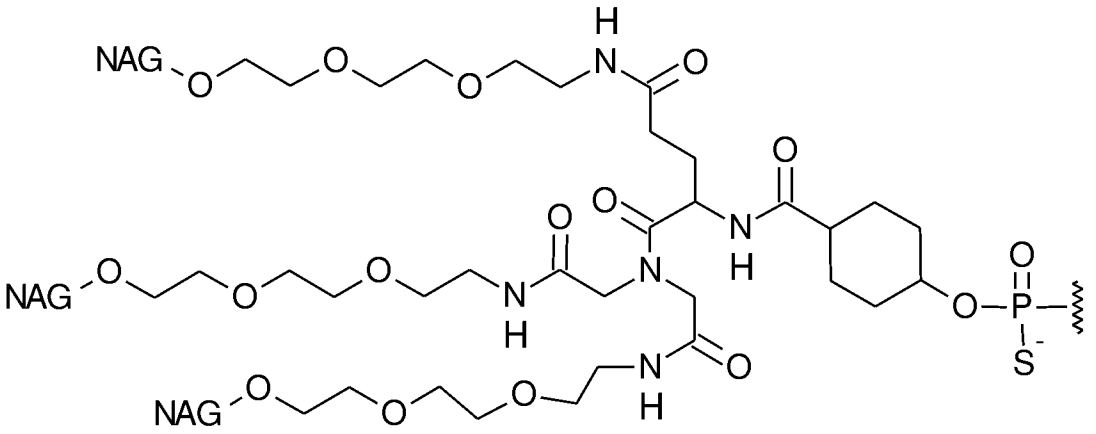
(NAG34)、



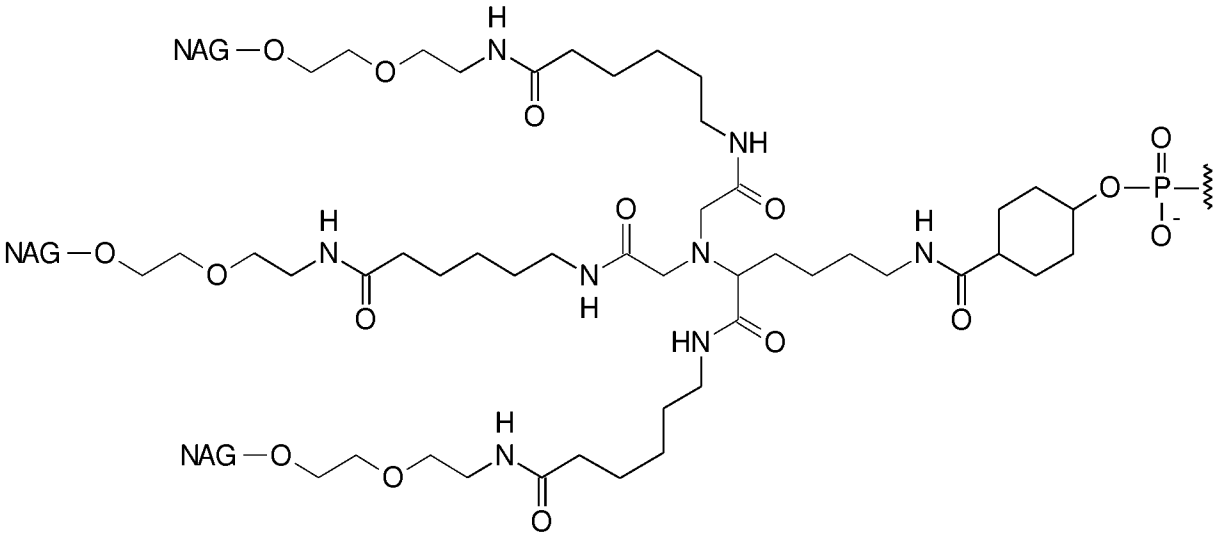
(NAG34)s、



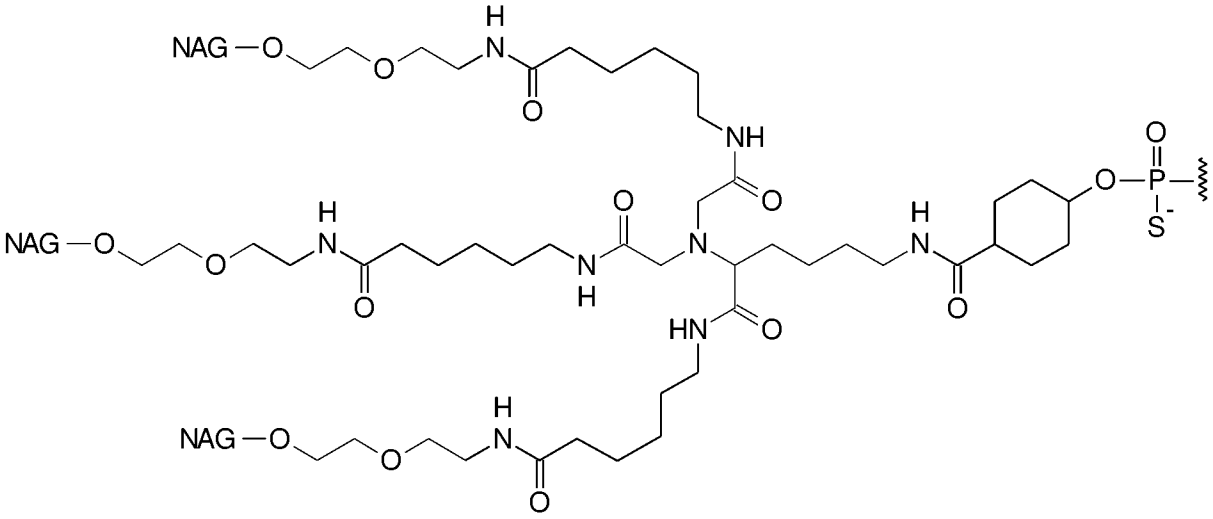
(NAG35)、



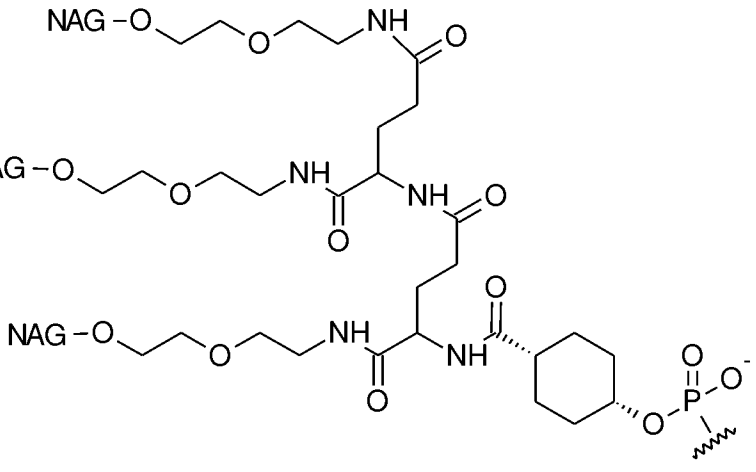
(NAG35)s、



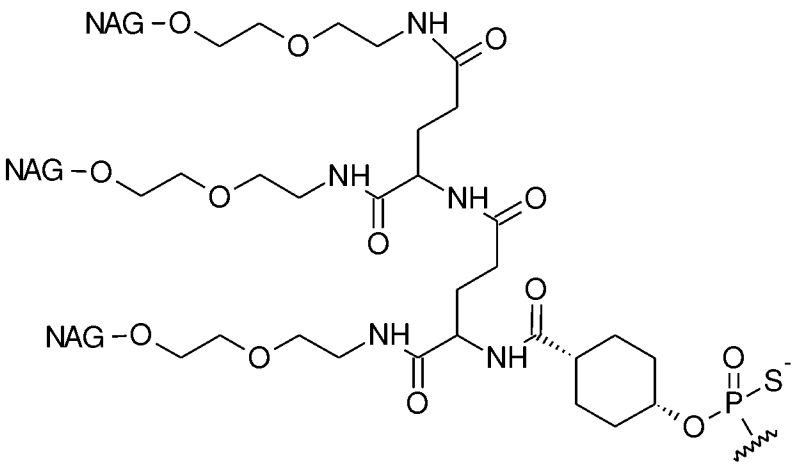
(NAG36)、



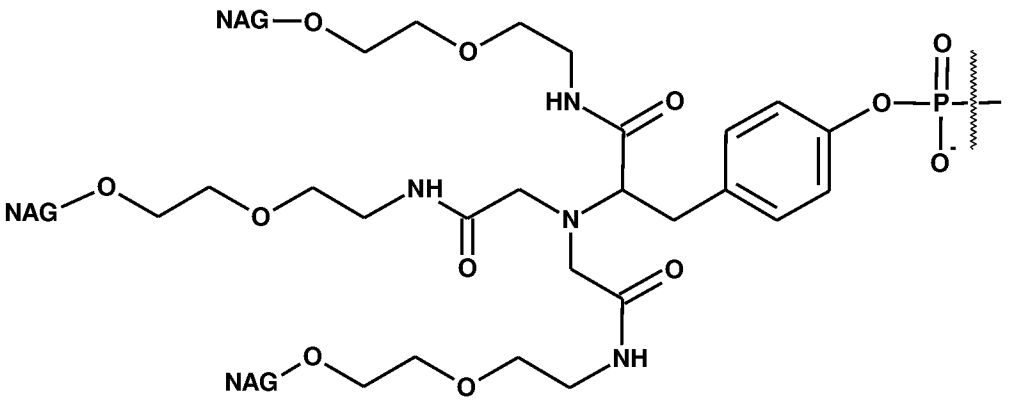
(NAG36)s、



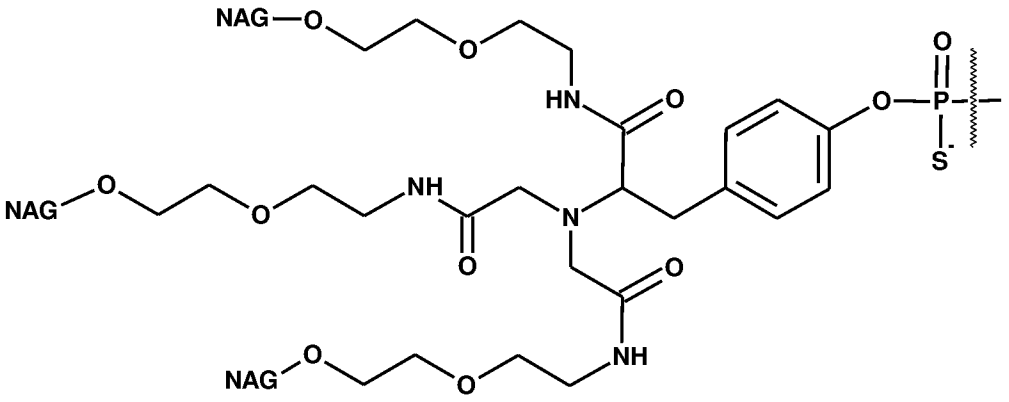
(NAG37)、



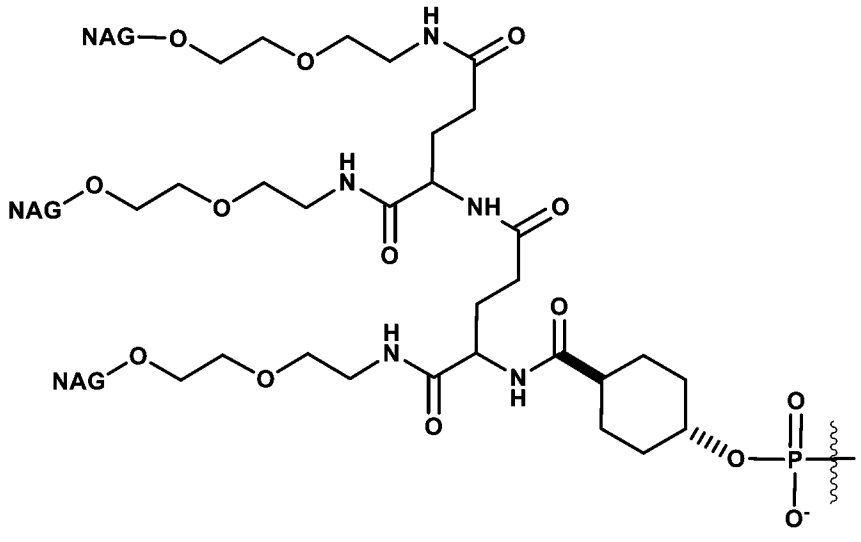
(NAG37)s、



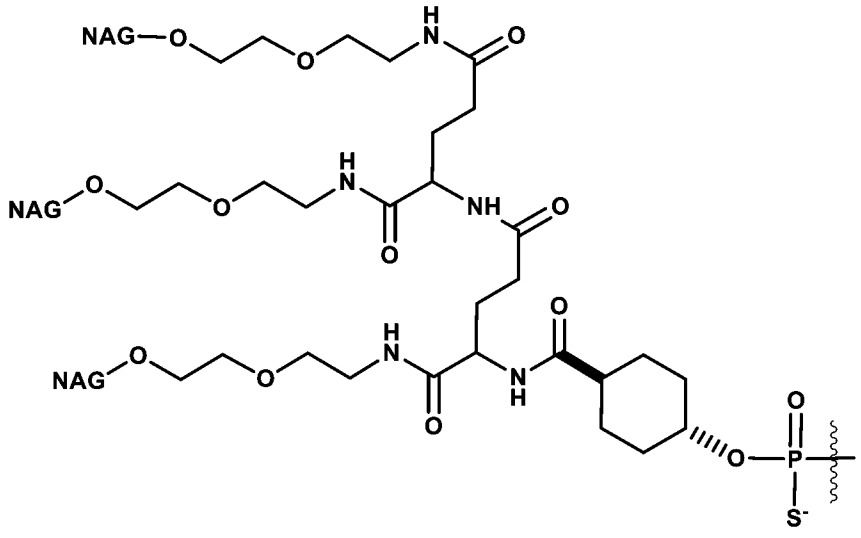
(NAG38)、



(NAG38)s、



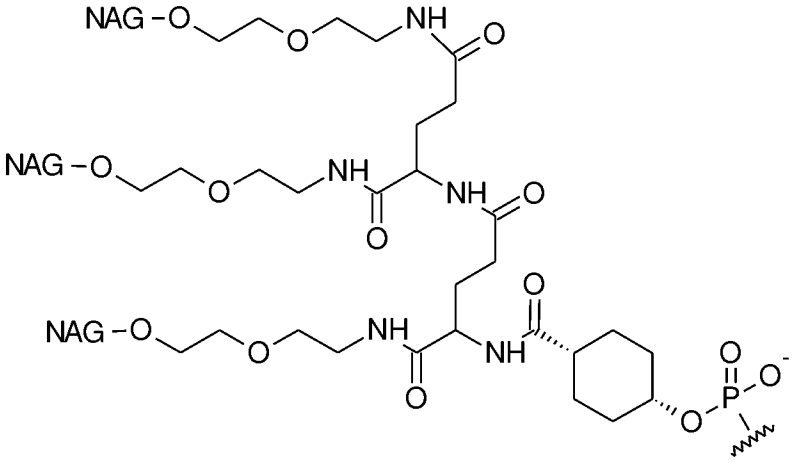
(NAG39)或



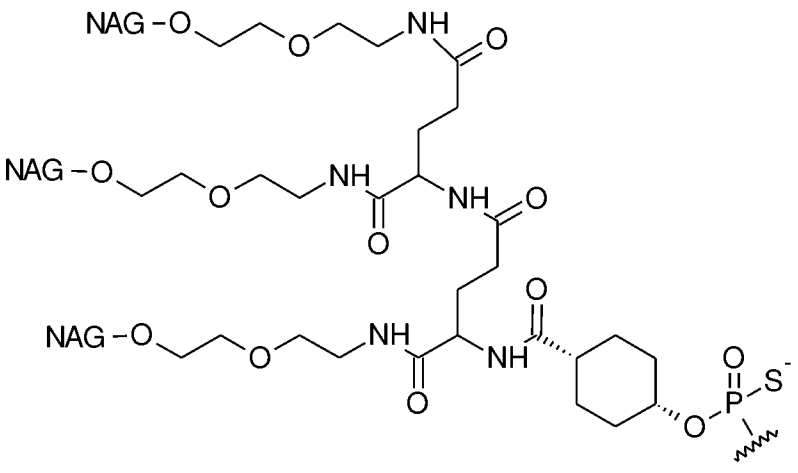
(NAG39)s。

【請求項5】

如請求項4之RNAi藥劑，其中該靶向配體包含



(NAG37) 或



(NAG37)s之結構。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之RNAi藥劑，其包含含有與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列、由其組成或基本上由其組成之反義鏈：

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)；或

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)；

其中a、c、g及u分別代表2′-O-甲基腺苷、2′-O-甲基胞苷、2′-O-甲基鳥苷及2′-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、2′-氟胞苷、2′-氟鳥苷及2′-氟尿苷；s代表硫代磷酸酯鍵聯；且其中該有義鏈上之所有或實質上所有該等核苷酸係經修飾核苷酸。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之RNAi藥劑，其中該有義鏈包含與下列核苷酸序列(5′ → 3′)中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列、由其組成或基本上由其組成：

cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9)；或

cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10)；

其中a、c、g、i及u分別代表2′-O-甲基腺苷、2′-O-甲基胞苷、2′-O-

甲基鳥苷、2′-O-甲基肌苷及2′-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別代表2′-氟腺苷、2′-氟胞苷、2′-氟鳥苷及2′-氟尿苷；s代表硫代磷酸酯鍵聯；且其中該反義鏈上之所有或實質上所有該等核苷酸係經修飾核苷酸。

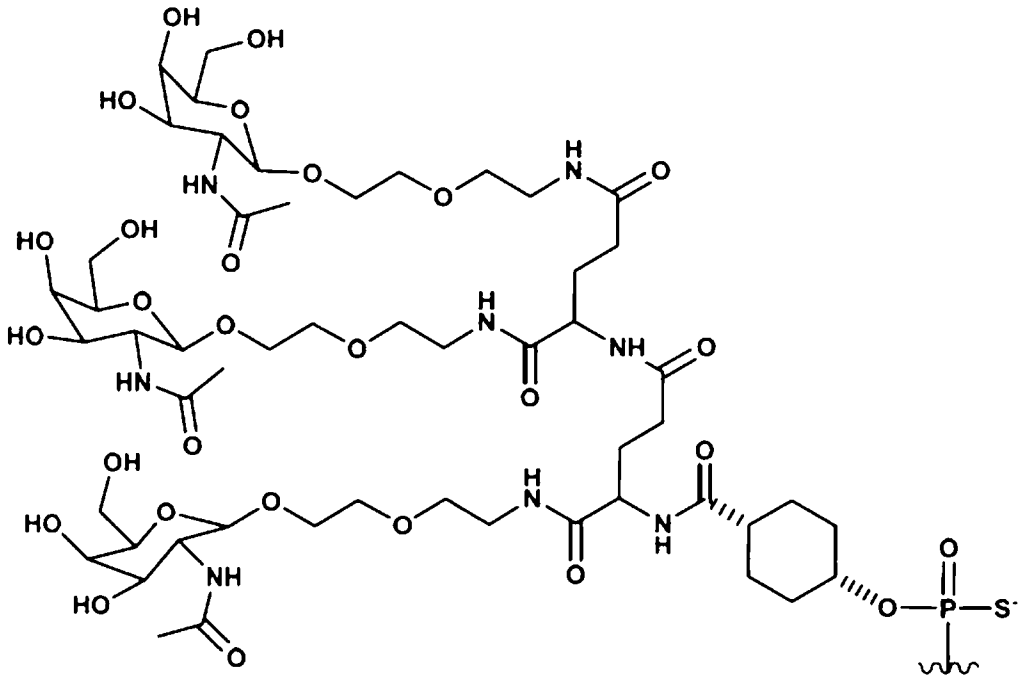
【請求項8】

如請求項1至5中任一項之RNAi藥劑，其包含以下雙鏈體結構：AD06214 (SEQ ID NO: 2及14)或AD06280 (SEQ ID NO: 4及15)。

【請求項9】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該反義鏈包含(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2)之經修飾核苷酸序列，其中該有義鏈包含(5′ → 3′) (NAG37)s(invAb)scguaagaaGfUfCfugauagaugas(invAb) (SEQ ID NO:14)之經修飾核苷酸序列，且

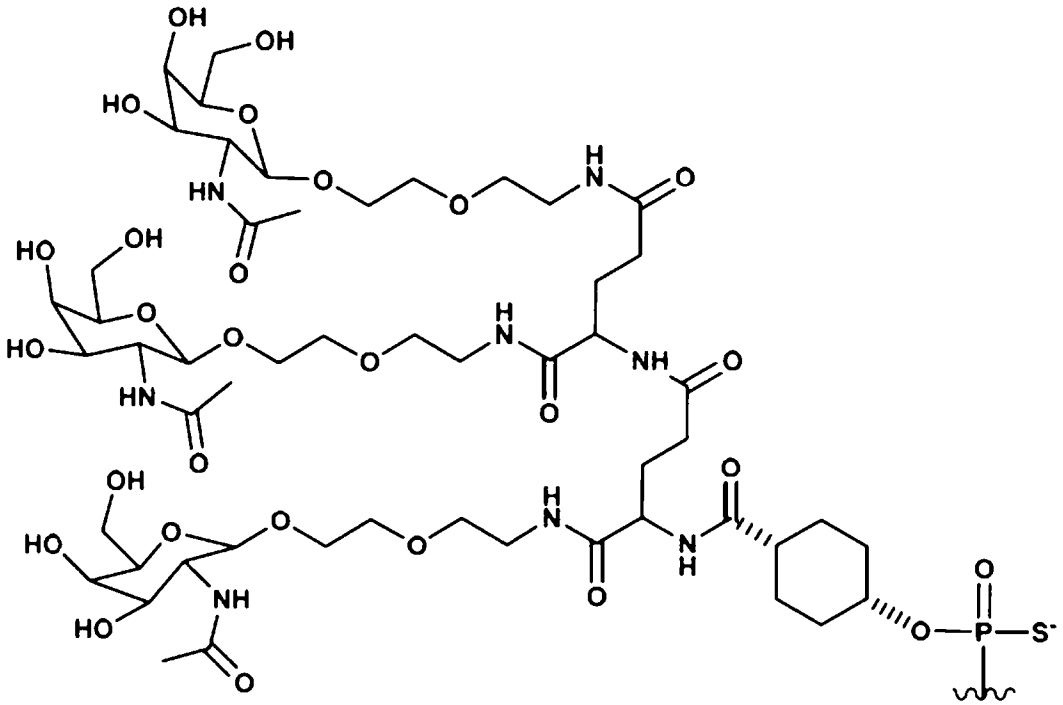
其中a、c、g及u分別係2′-O-甲基腺苷、2′-O-甲基胞苷、2′-O-甲基鳥苷及2′-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別係2′-氟腺苷、2′-氟胞苷、2′-氟鳥苷及2′-氟尿苷；s係硫代磷酸酯鍵聯；(invAb)係倒置無鹼基去氧核糖殘基；且(NAG37)s包含下列化學結構：



【請求項10】

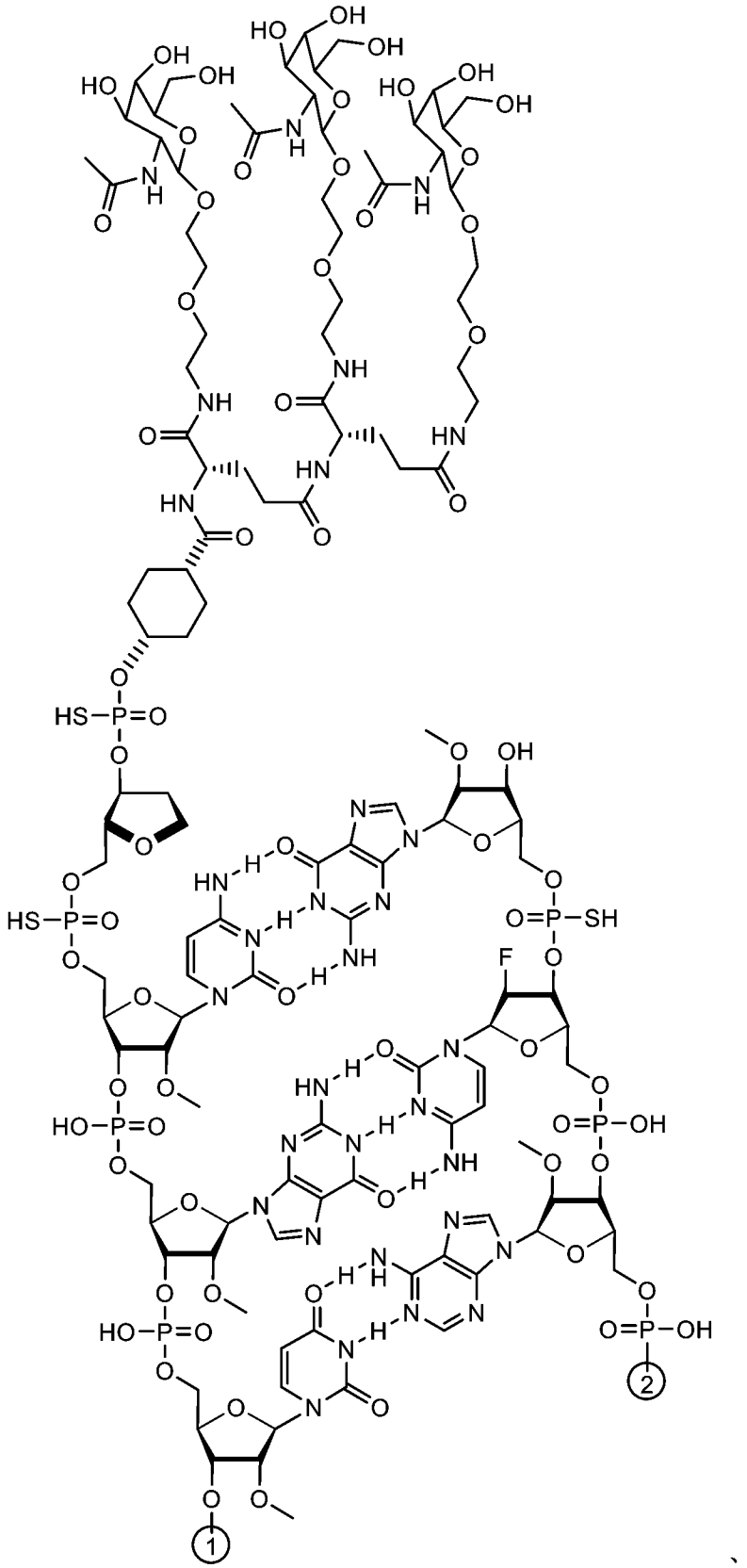
如請求項1之RNAi藥劑，其中該反義鏈包含(5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4)之經修飾核苷酸序列，其中該有義鏈包含(5′ → 3′) (NAG37)s(invAb)scguaagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb) (SEQ ID NO:15)之經修飾核苷酸序列，且

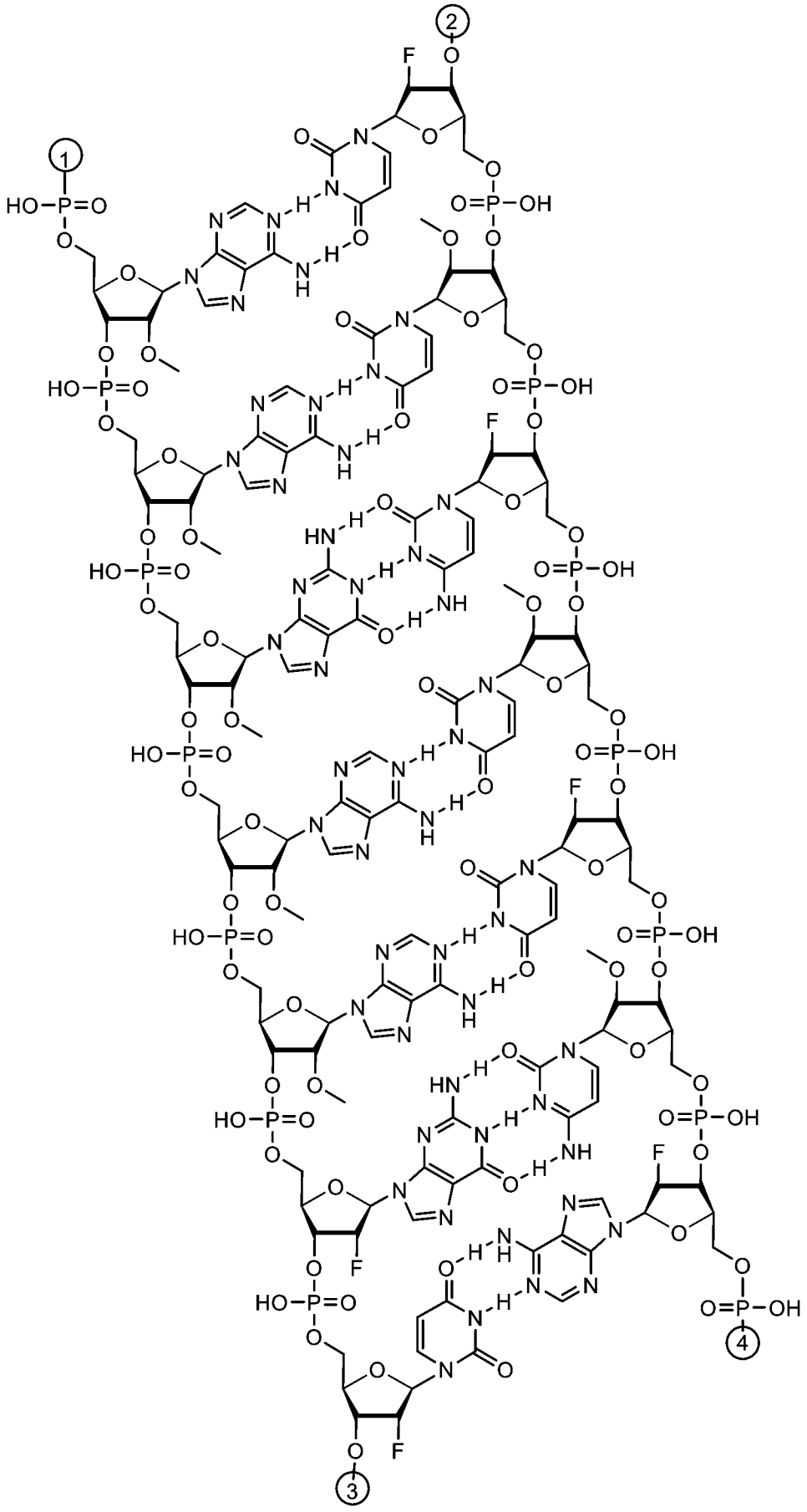
其中a、c、g及u分別係2′-O-甲基腺苷、2′-O-甲基胞苷、2′-O-甲基鳥苷及2′-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別係2′-氟腺苷、2′-氟胞苷、2′-氟鳥苷及2′-氟尿苷；s係硫代磷酸酯鍵聯；(invAb)係倒置無鹼基去氧核糖殘基，且(NAG37)s包含下列化學結構：

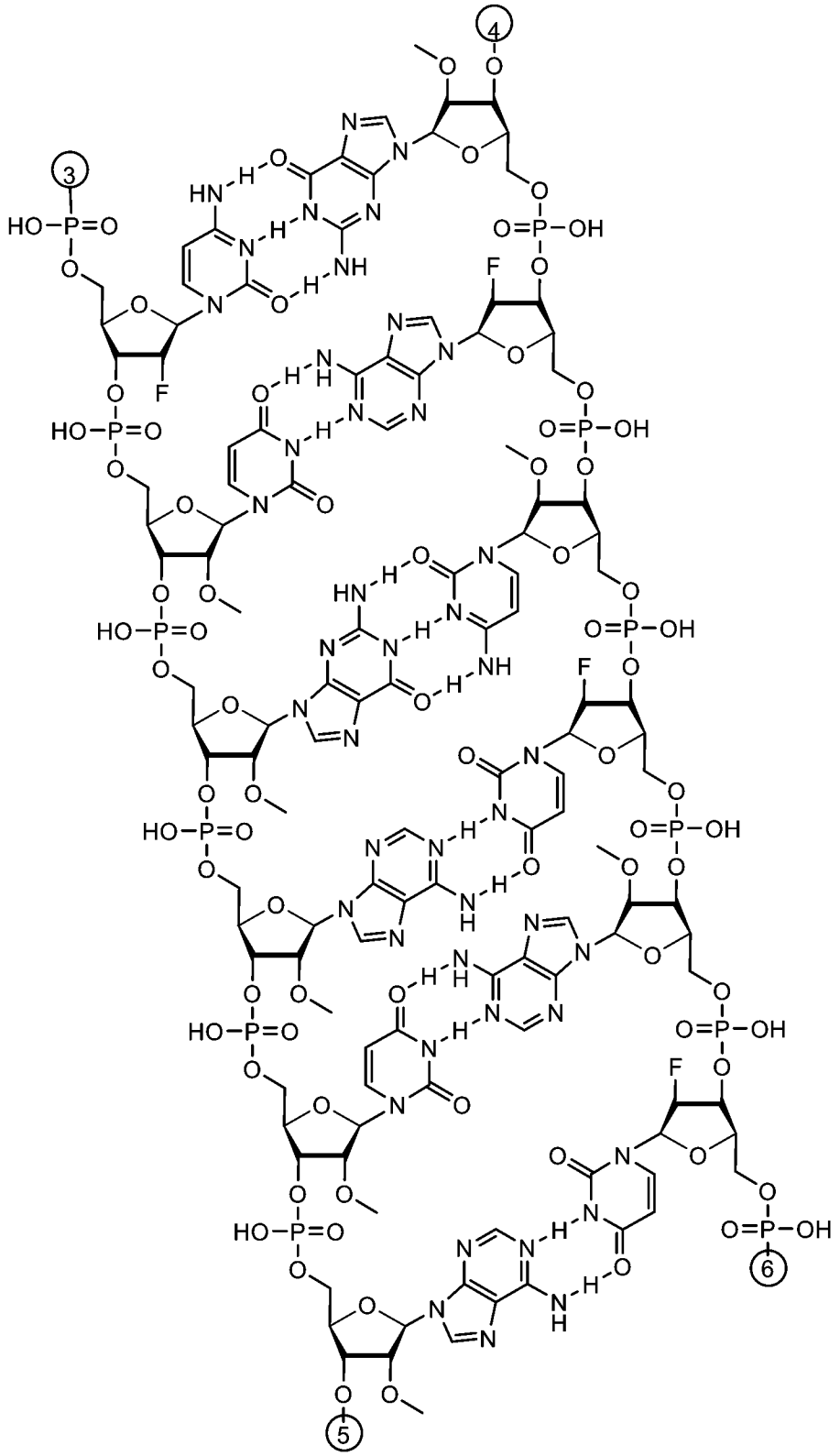


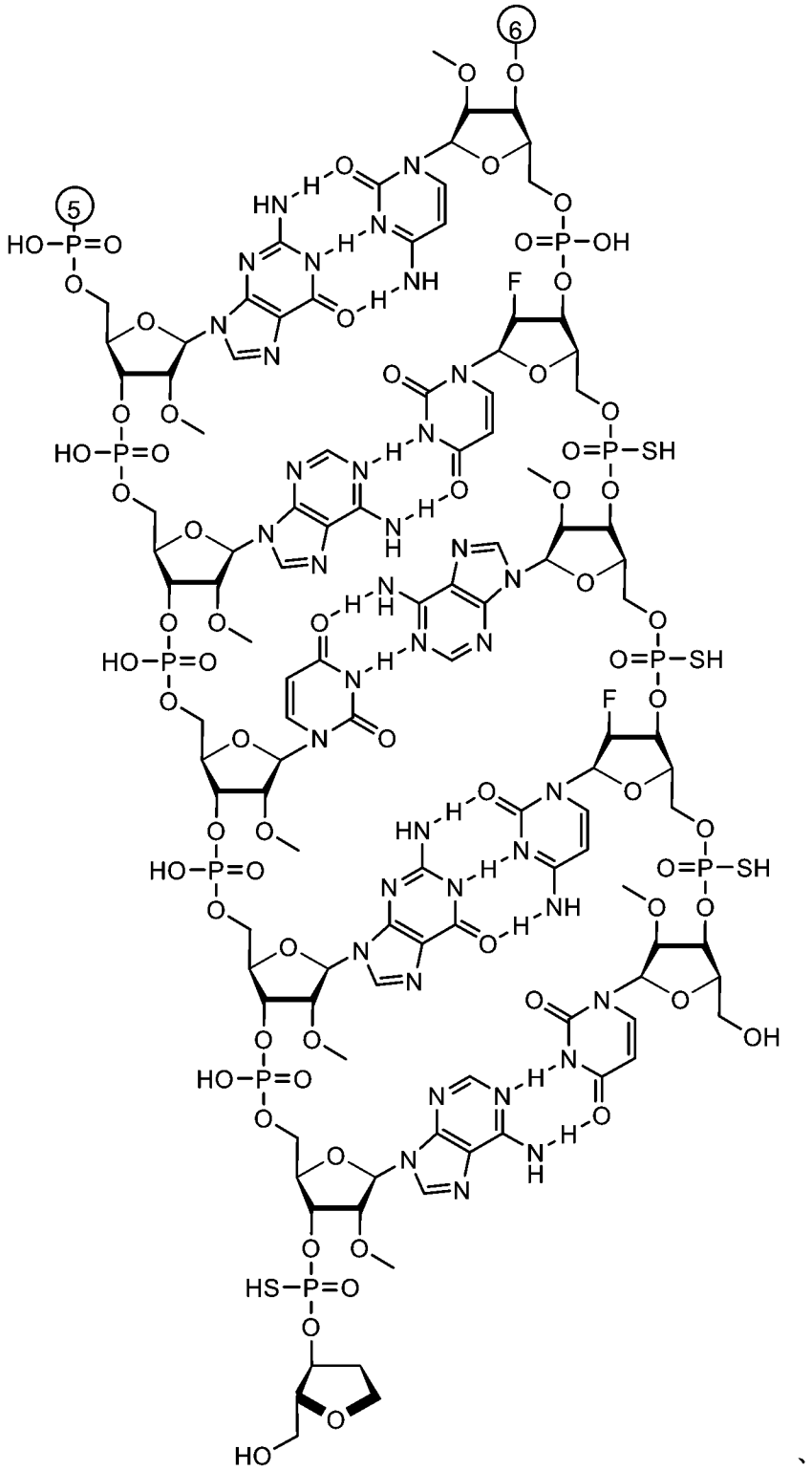
【請求項11】

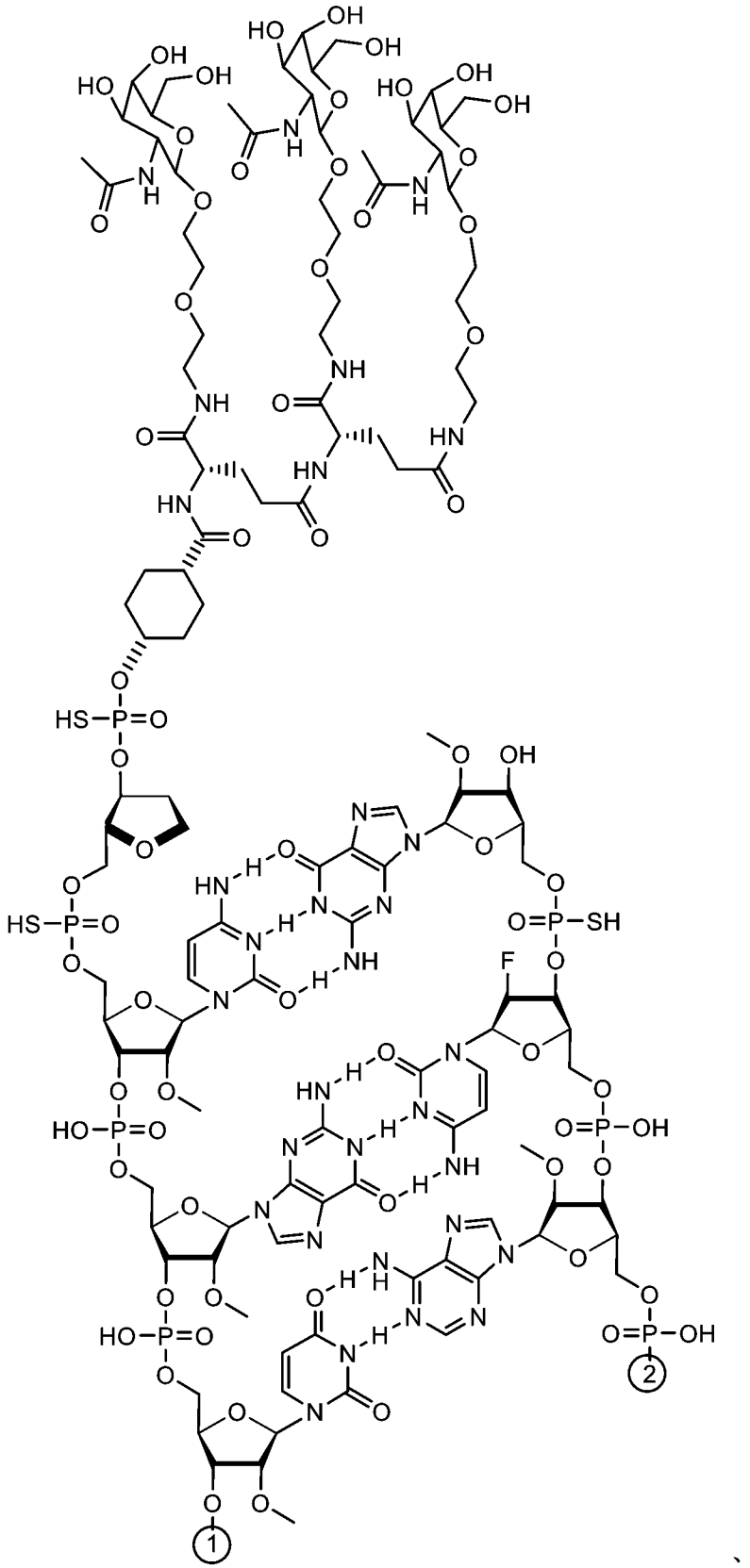
如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包含選自由以下所組成群之化學結構：

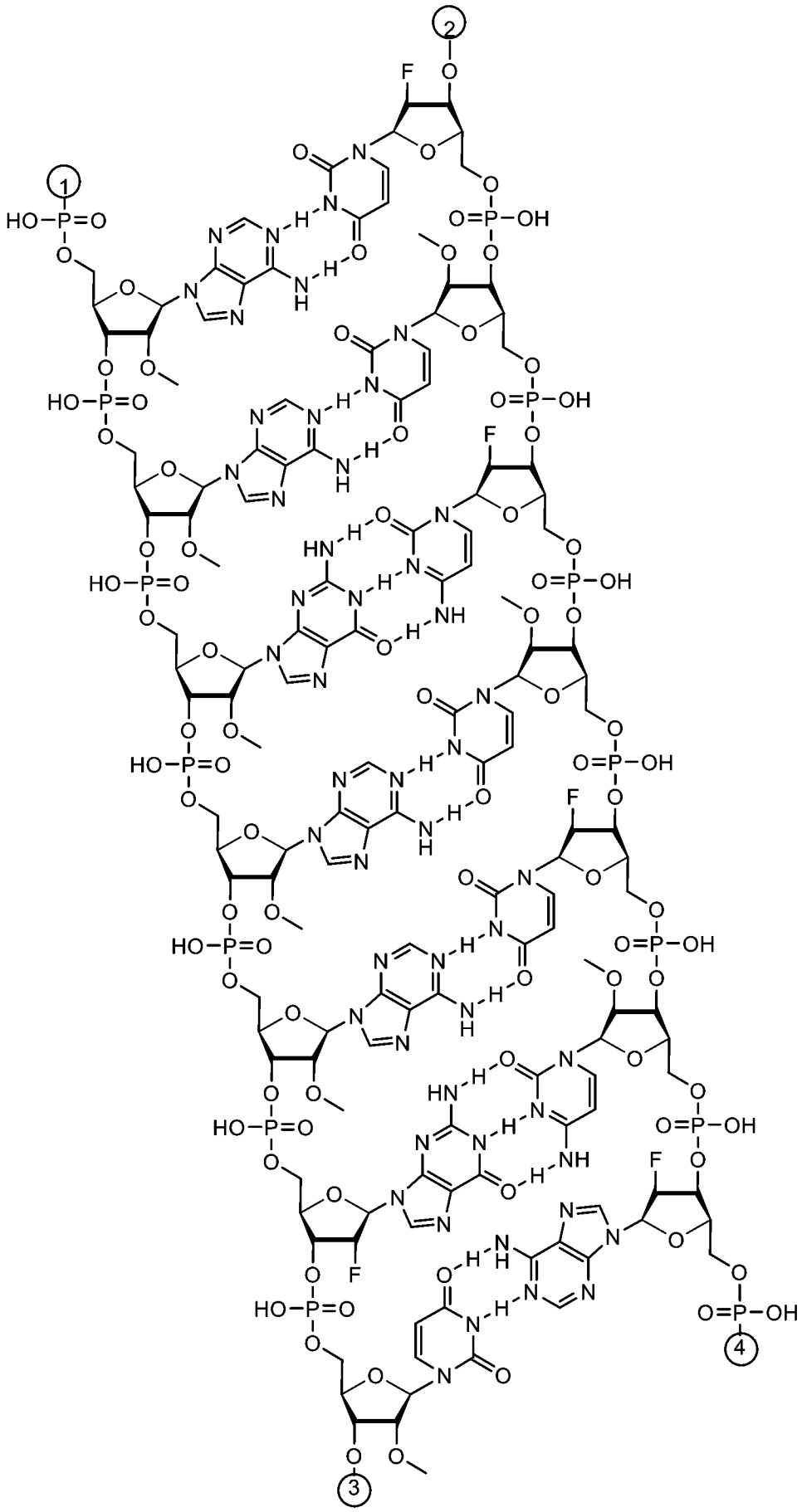


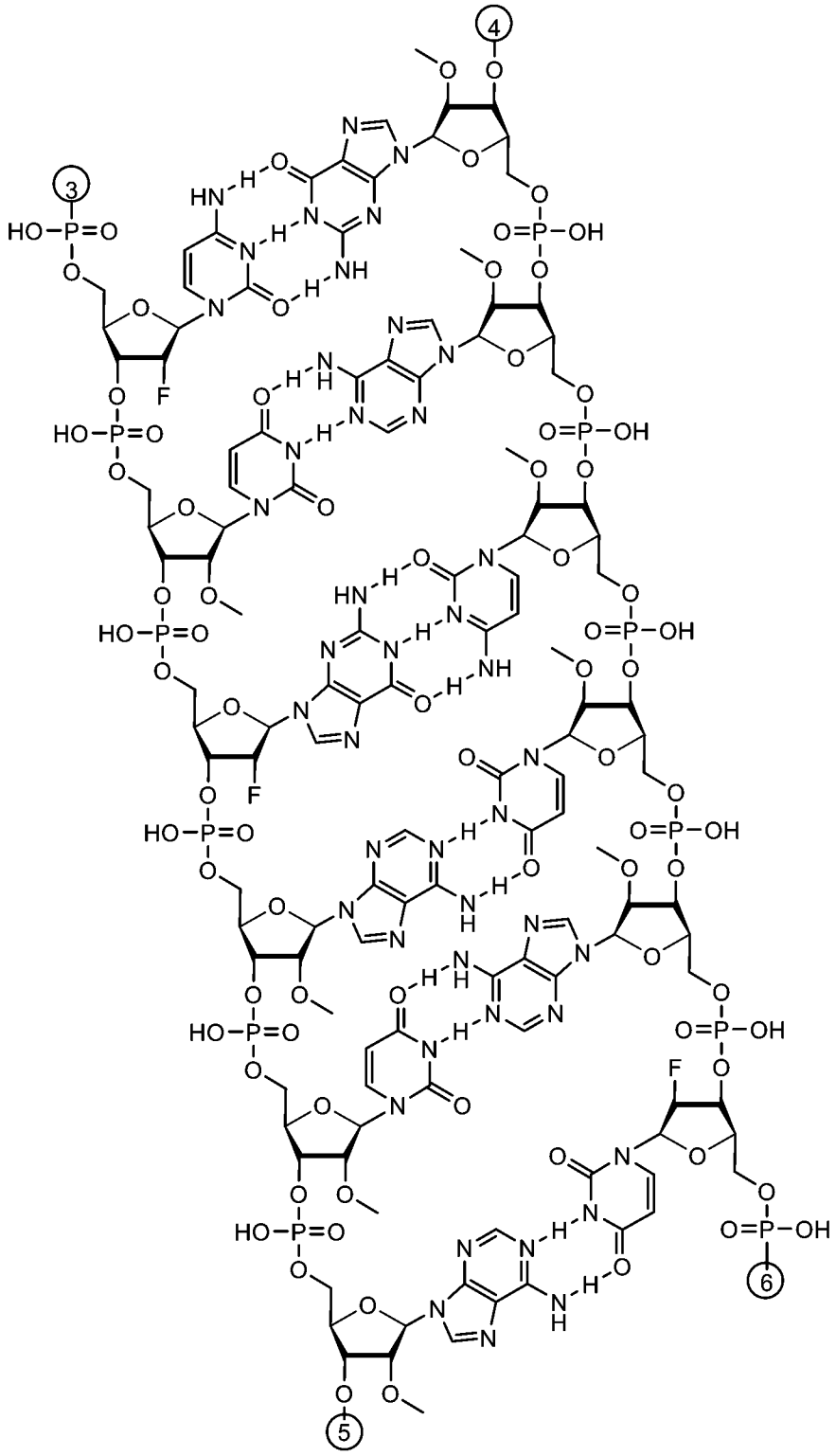


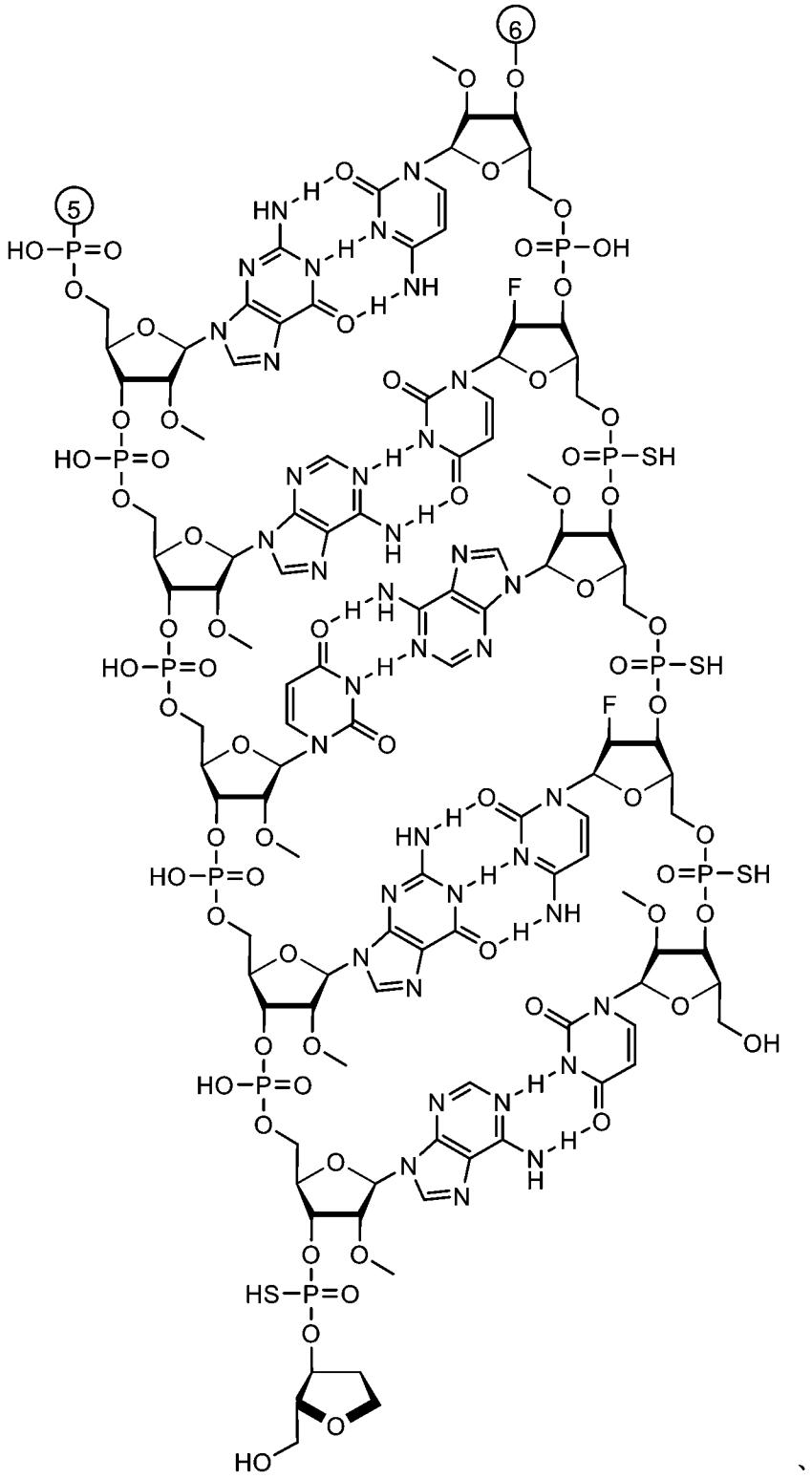


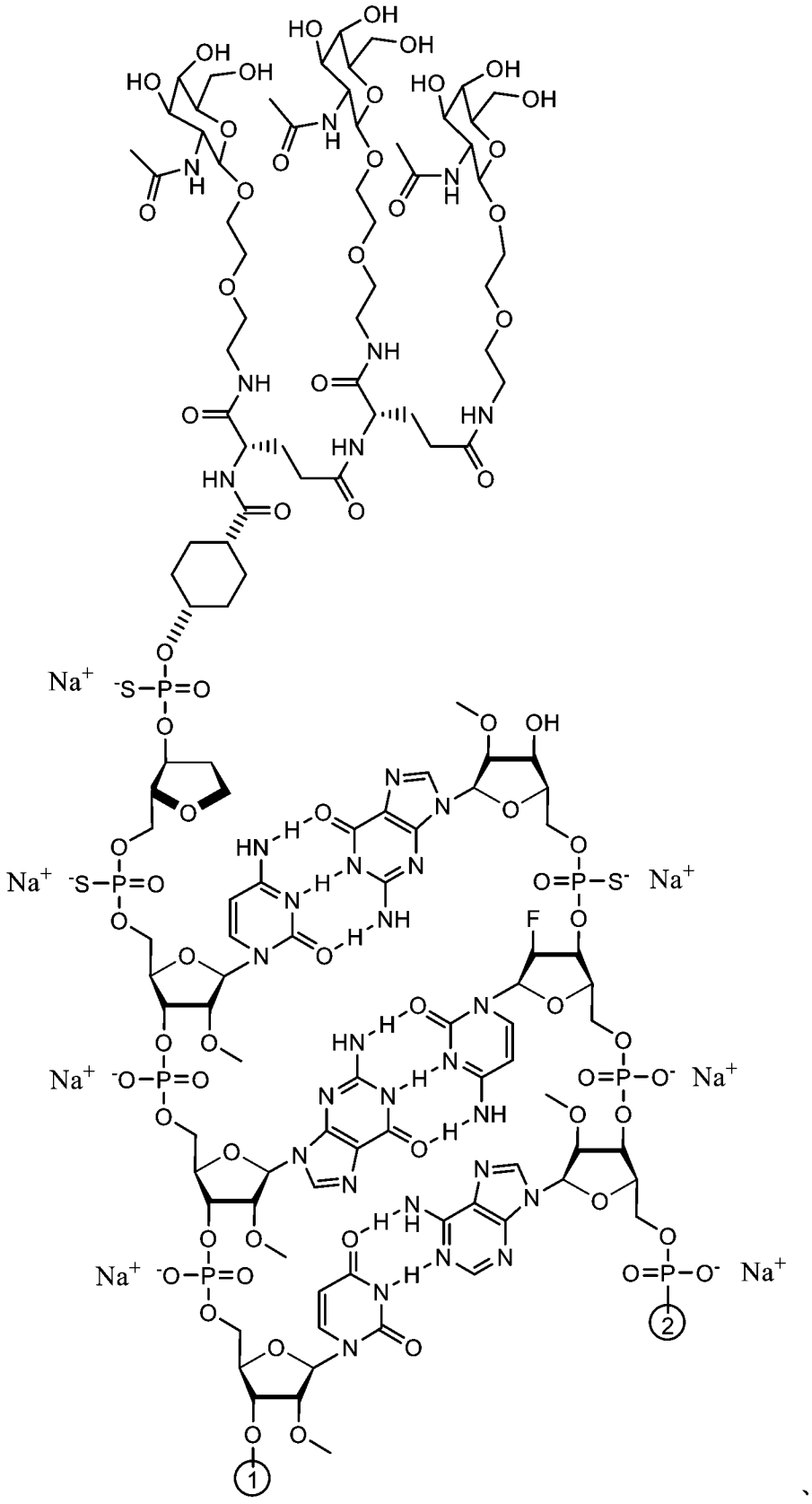


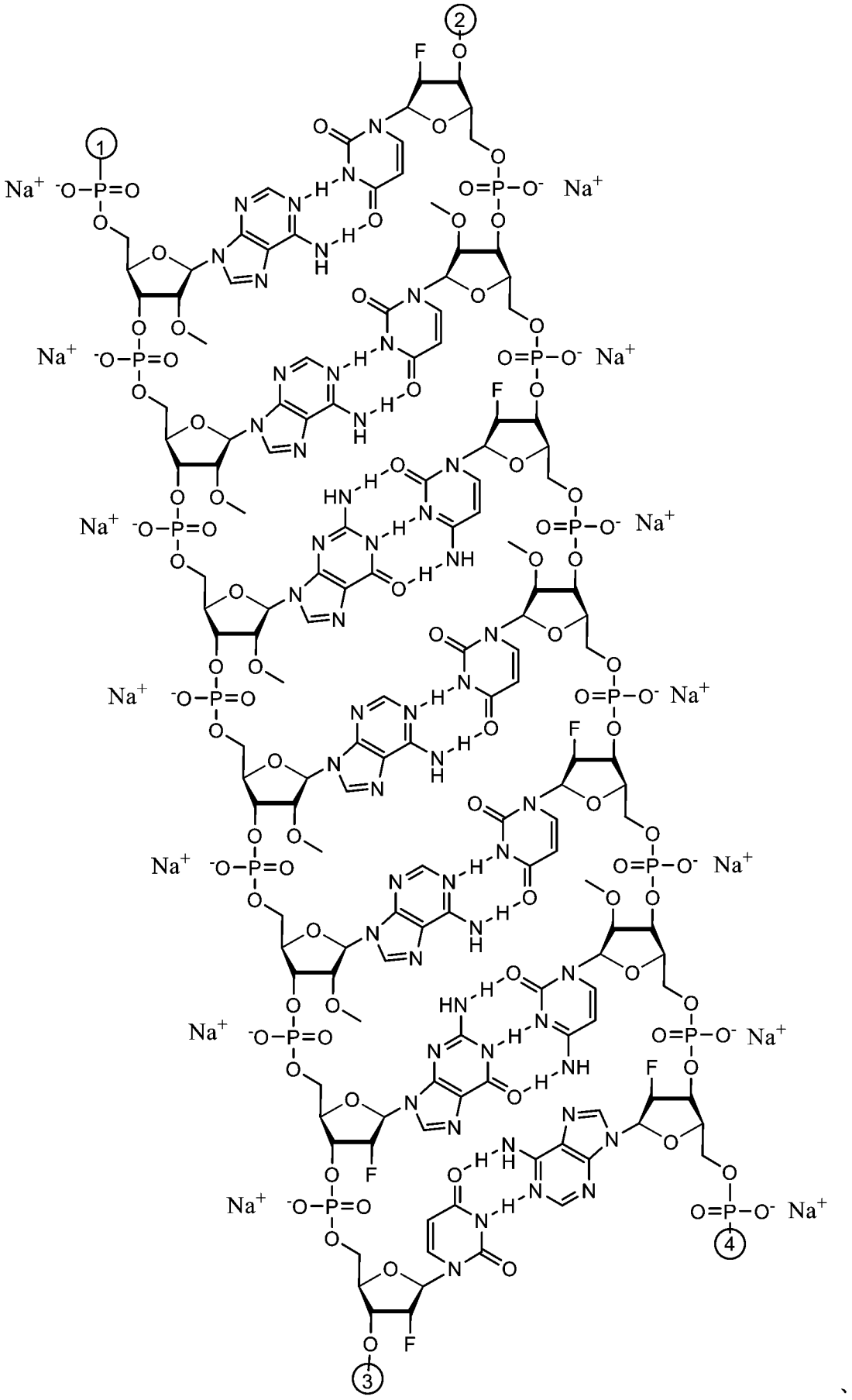


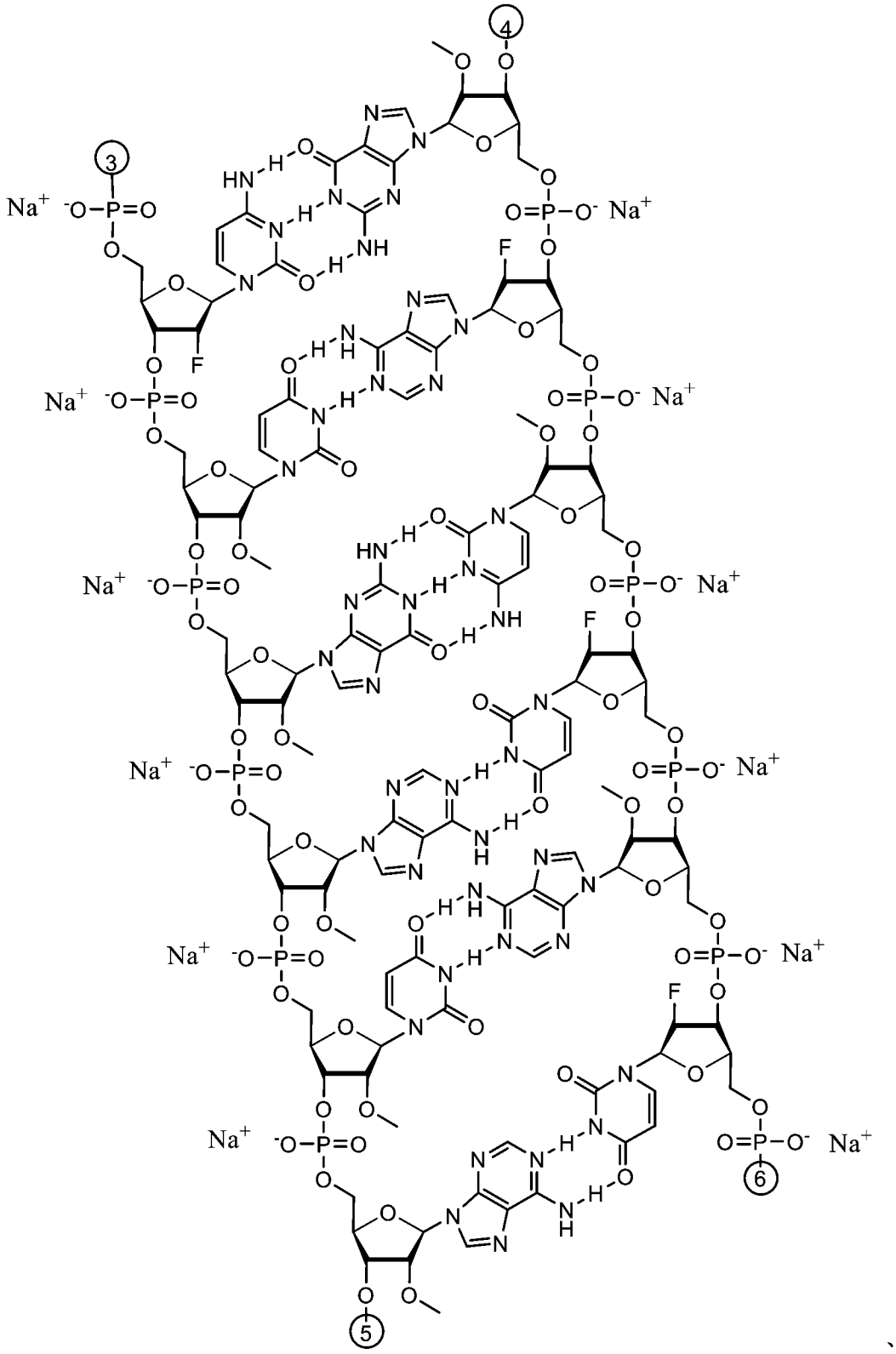


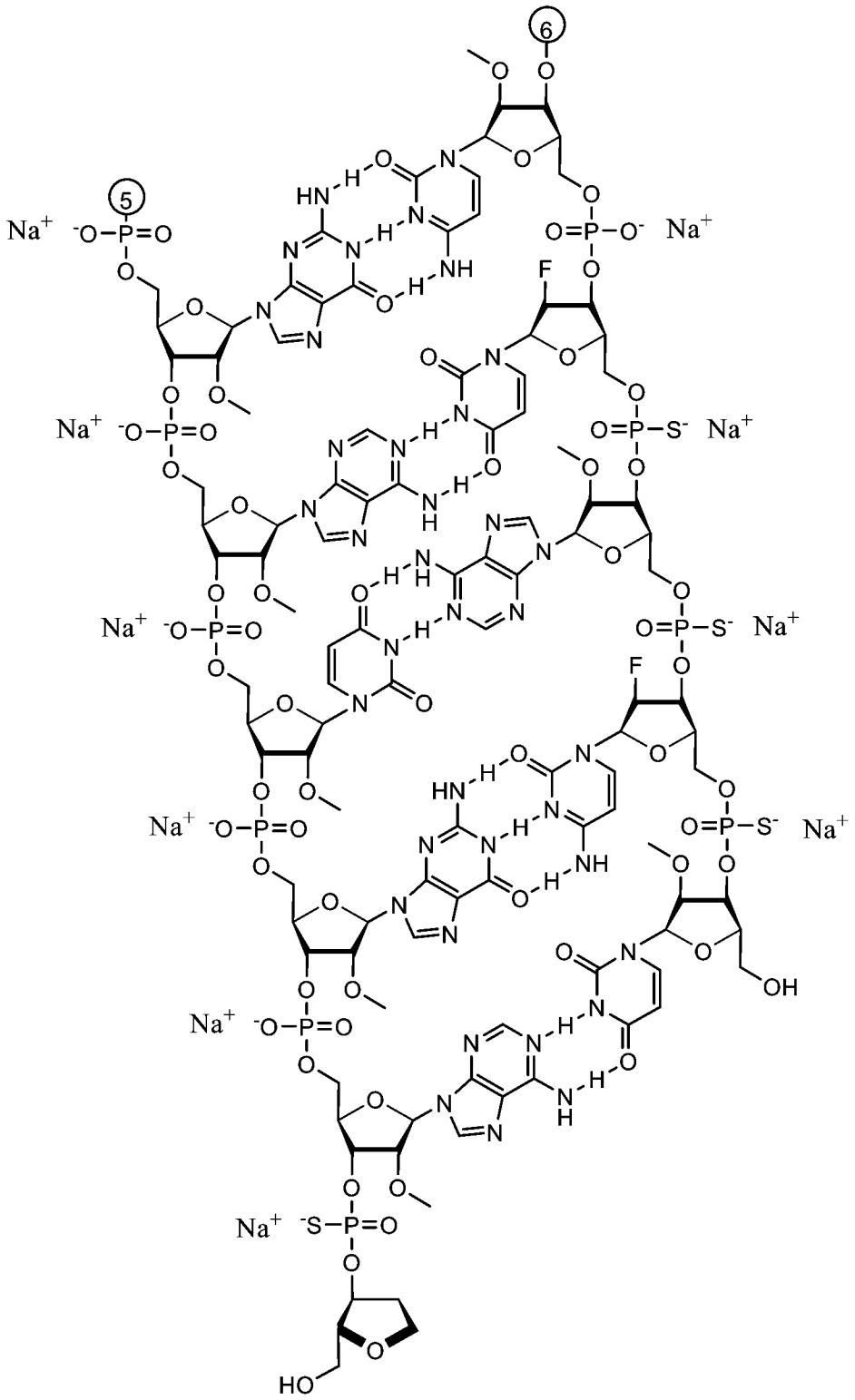


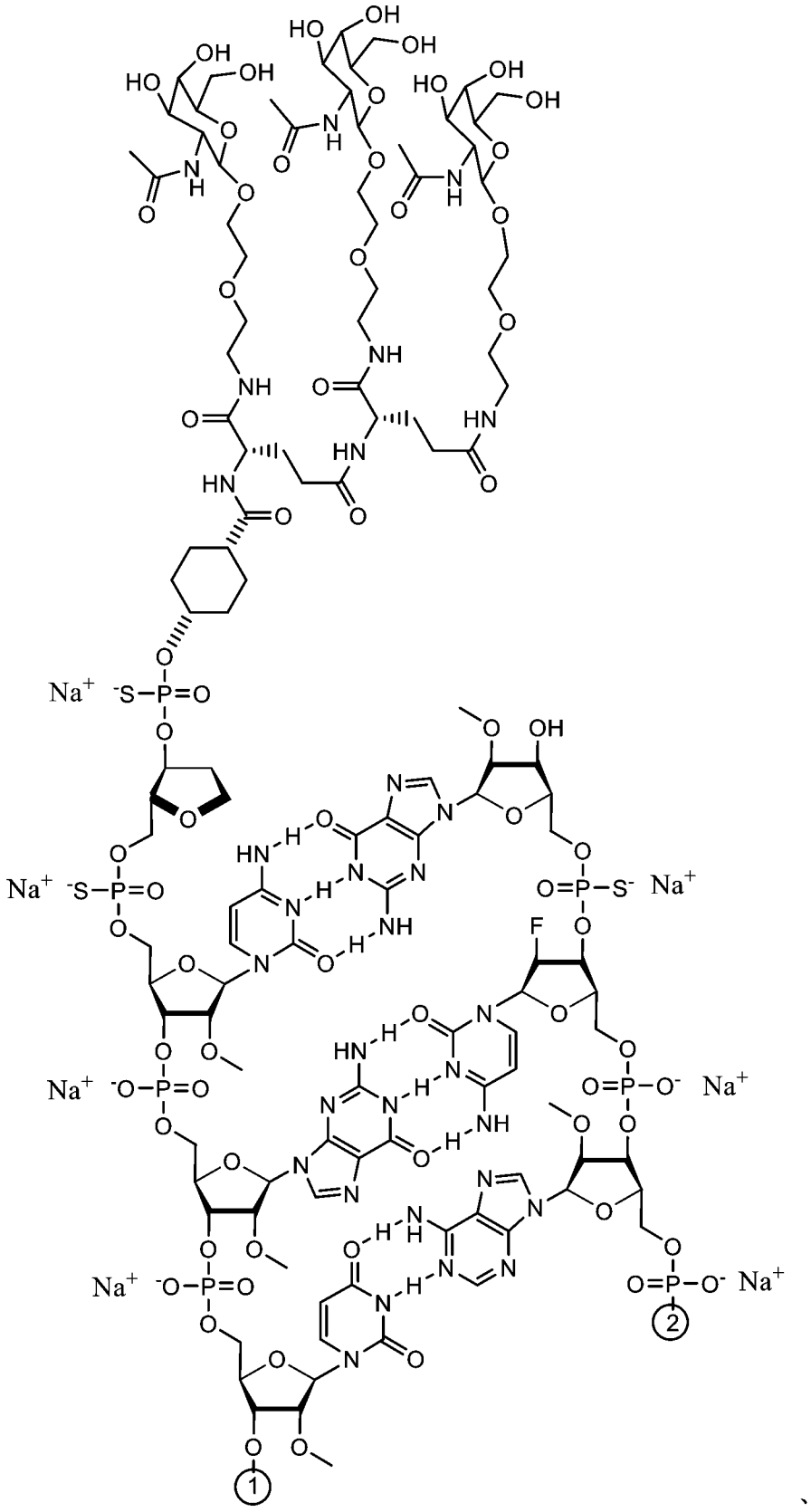


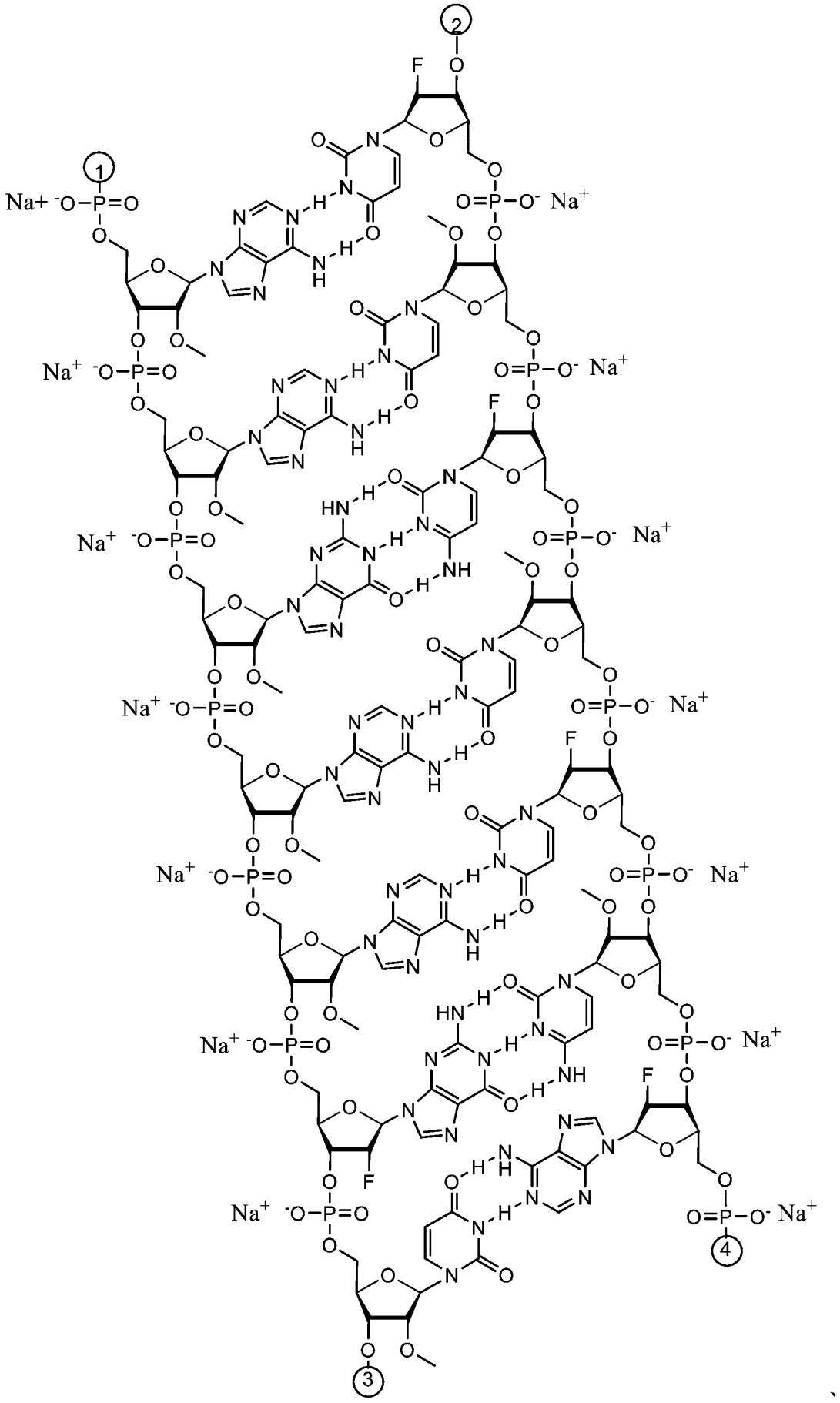


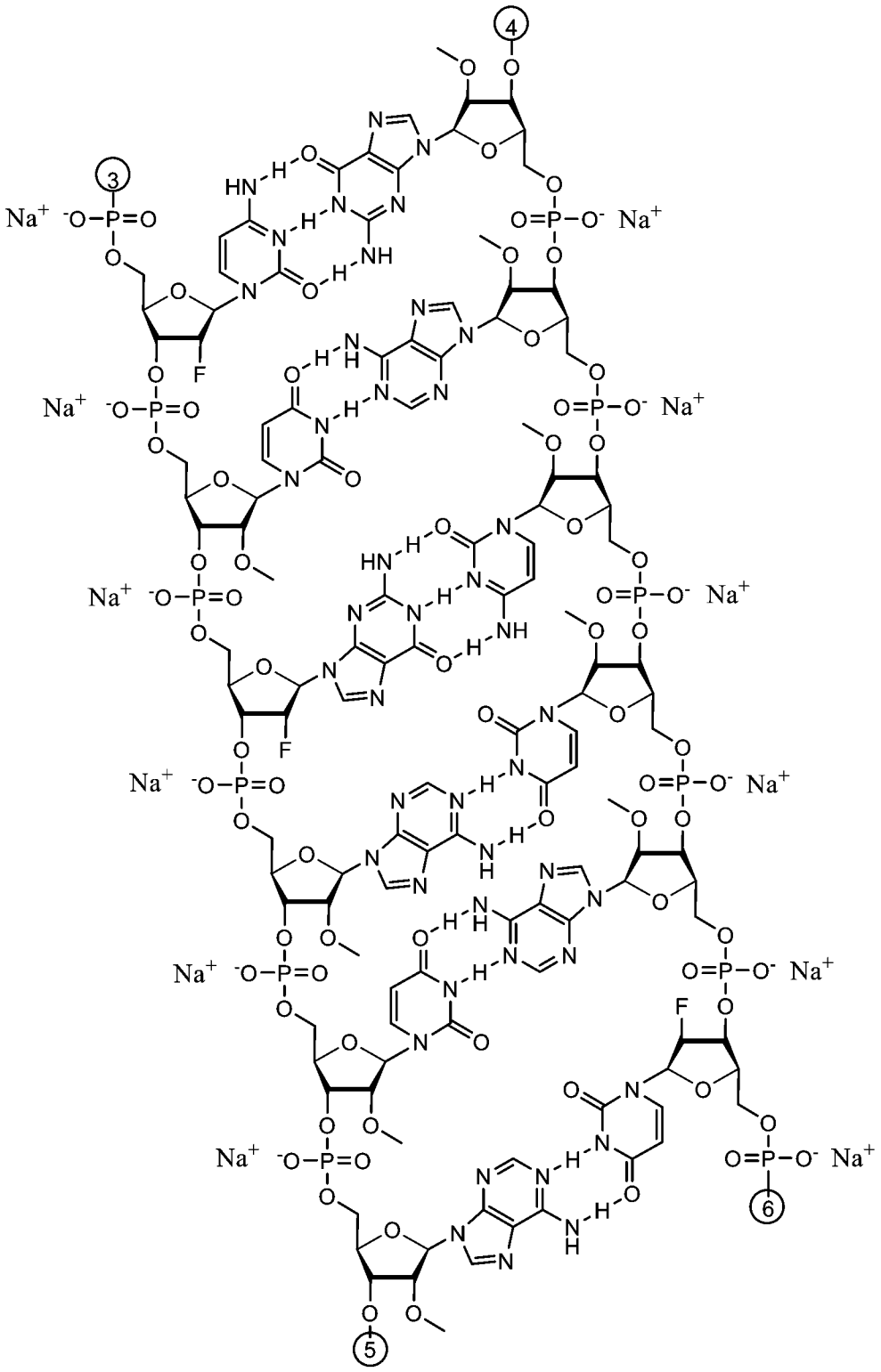




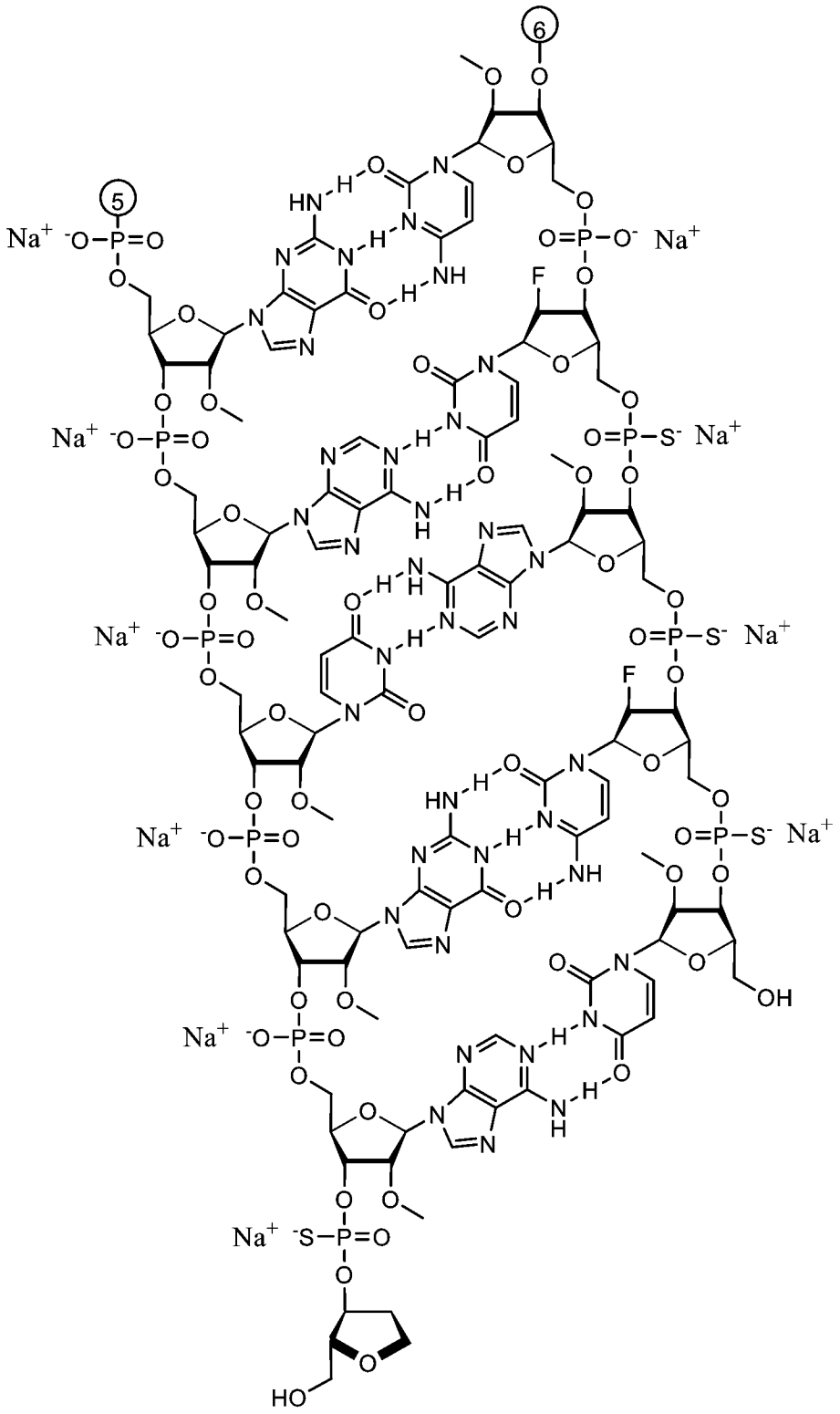






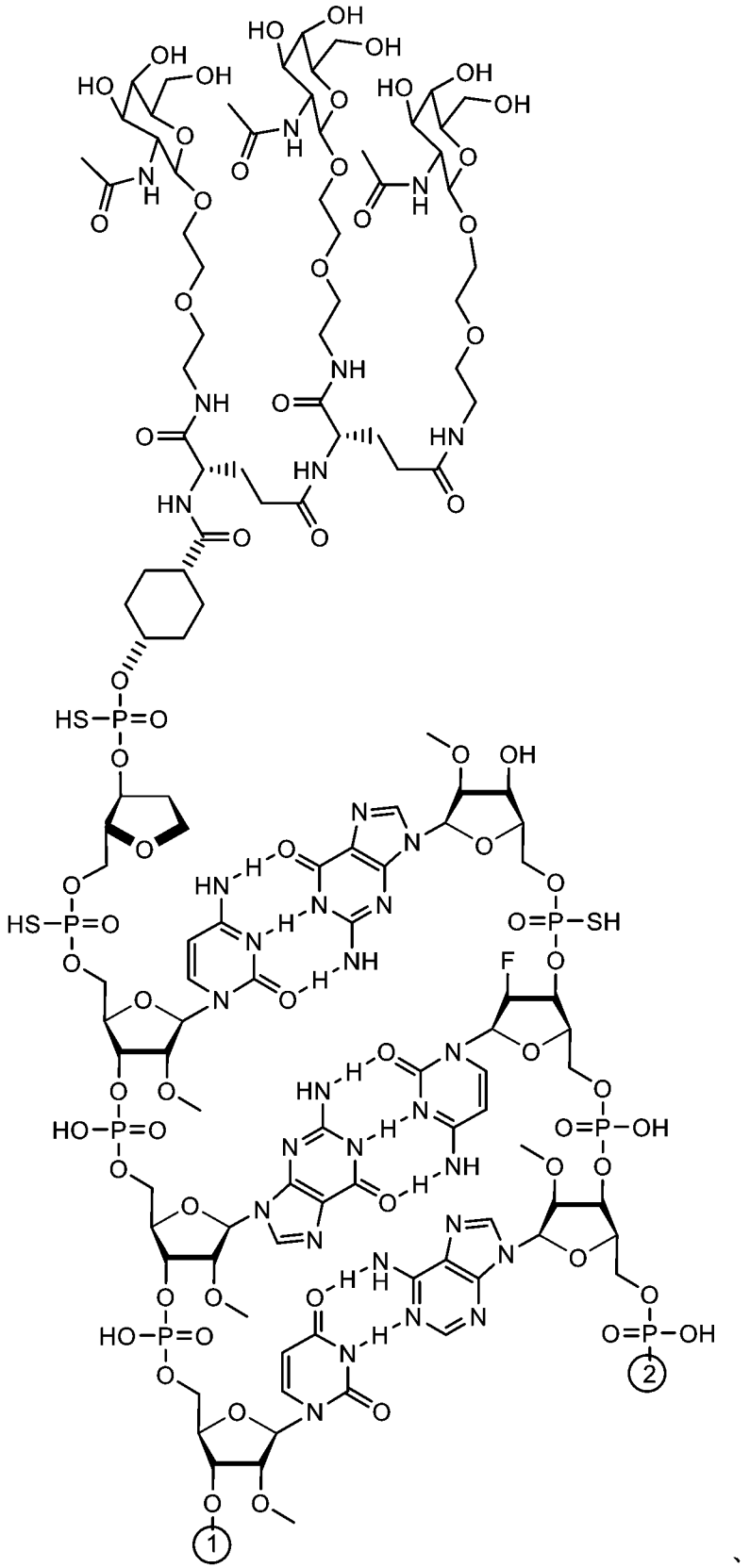


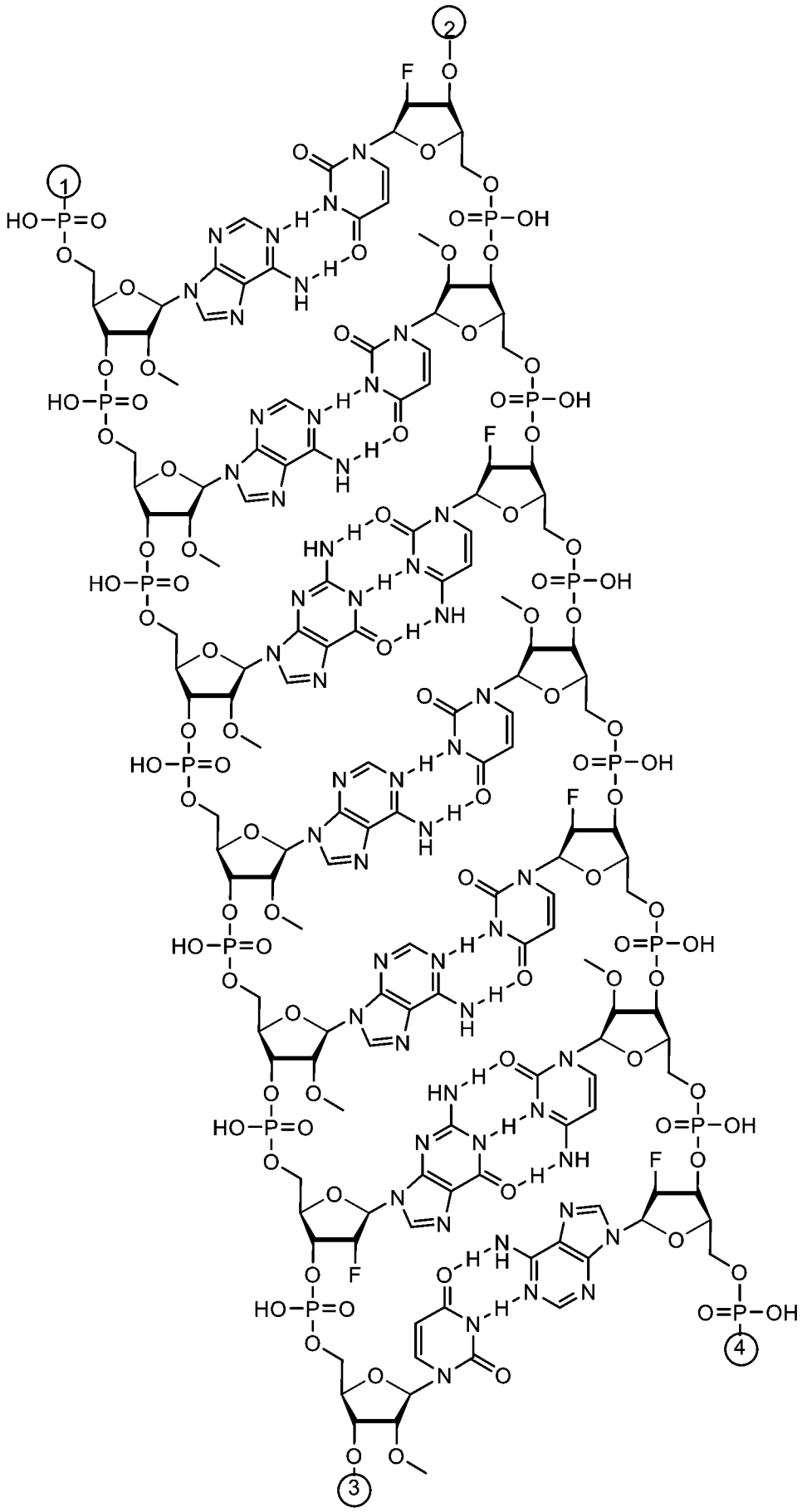
及

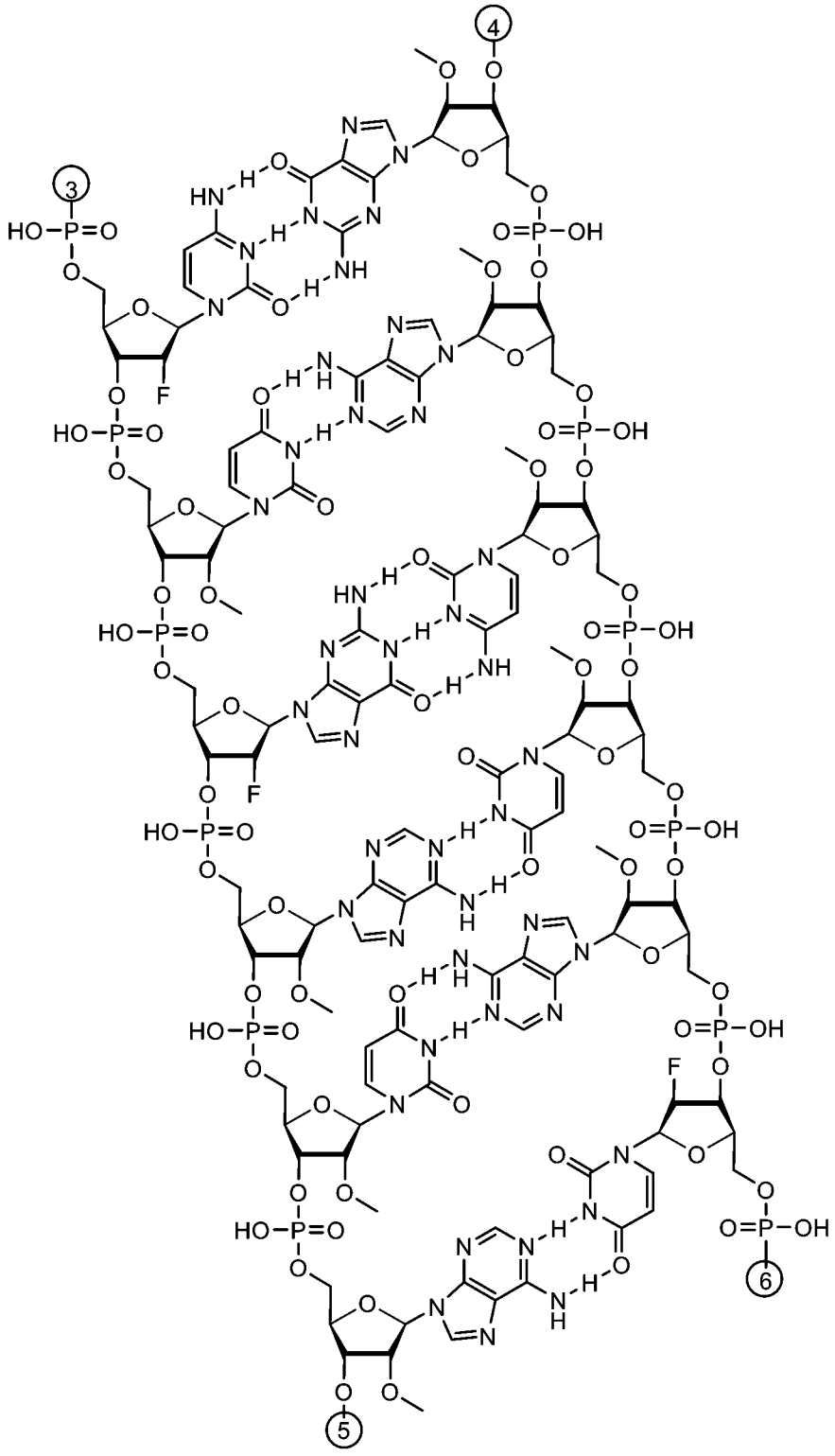


【請求項12】

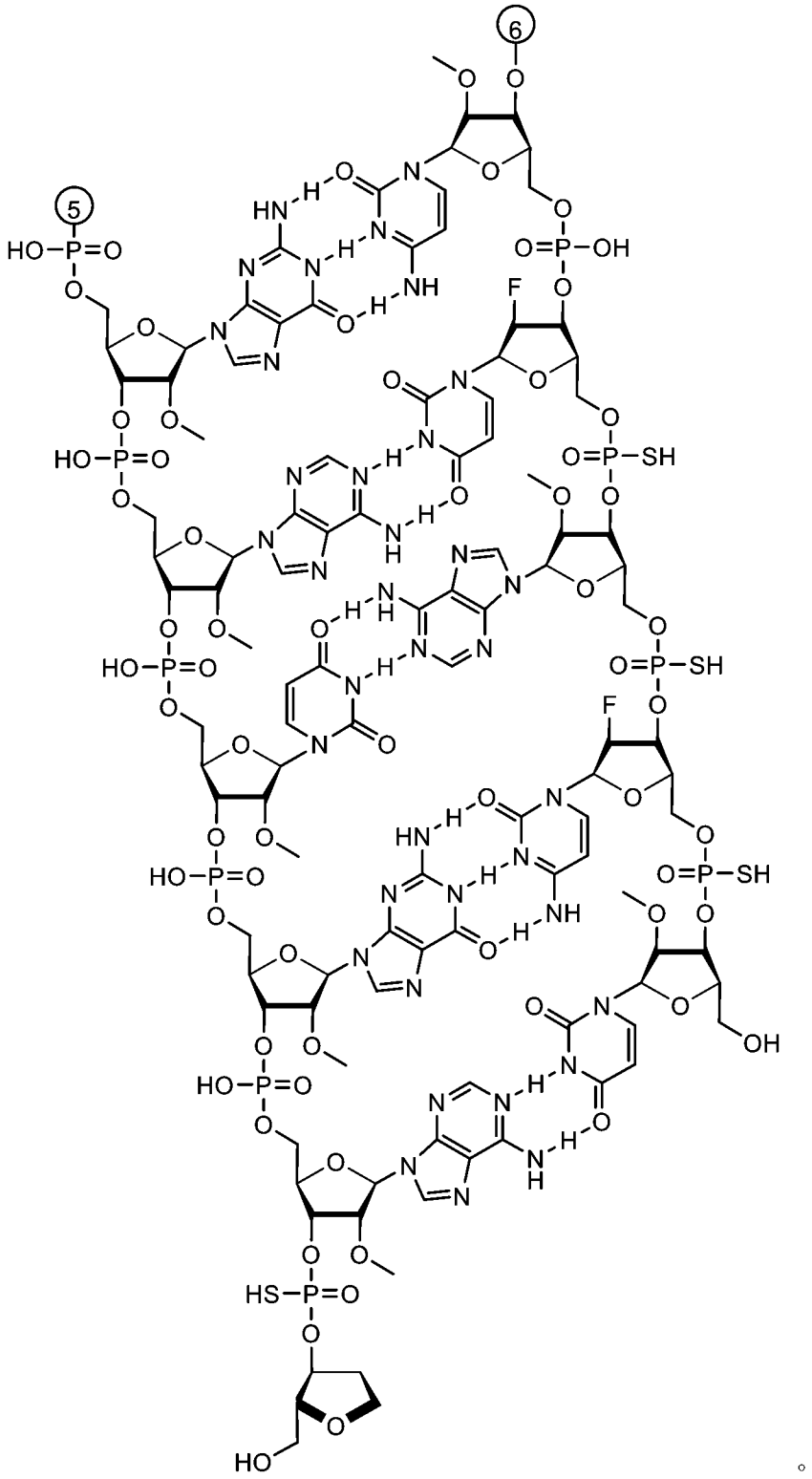
如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包含如下之化學結構：





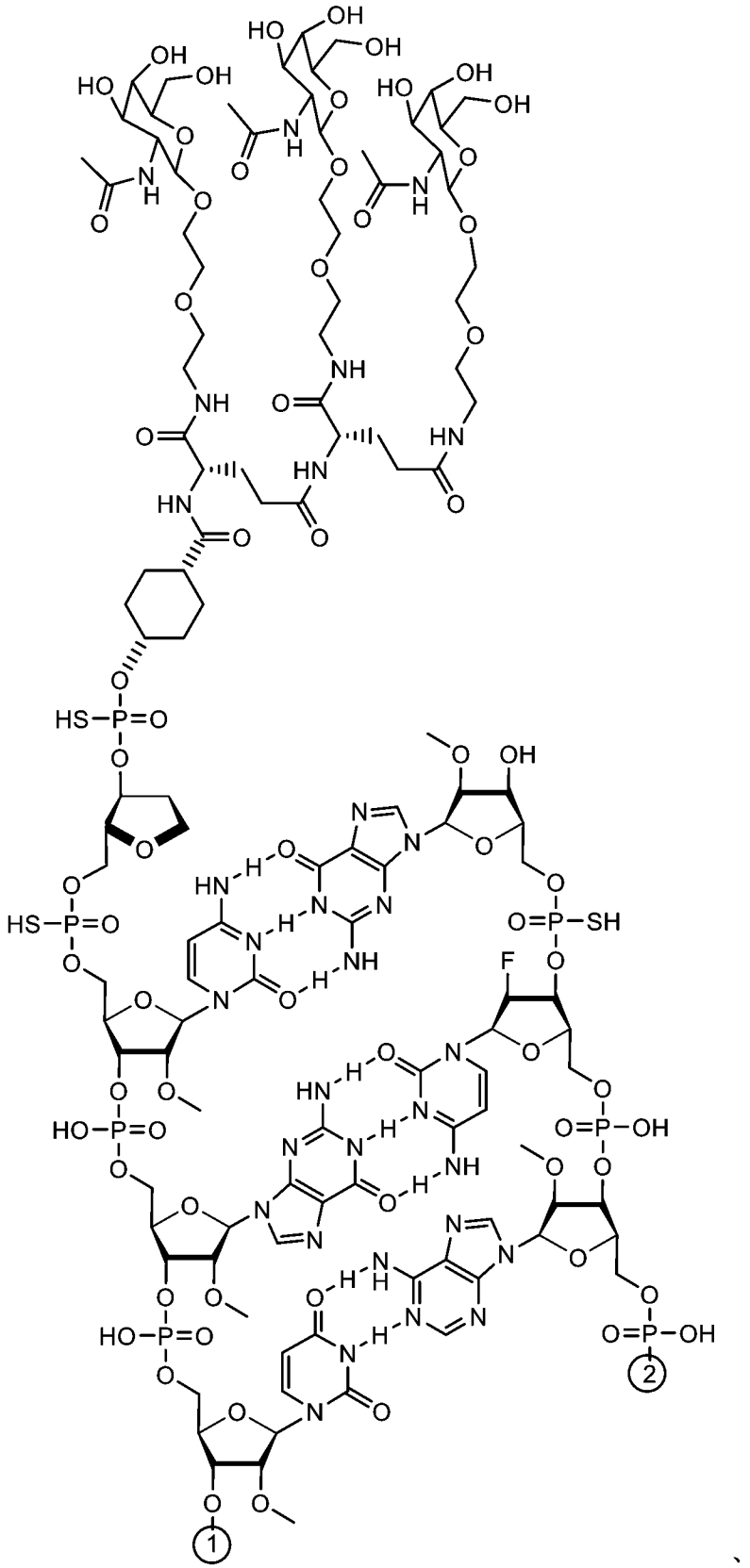


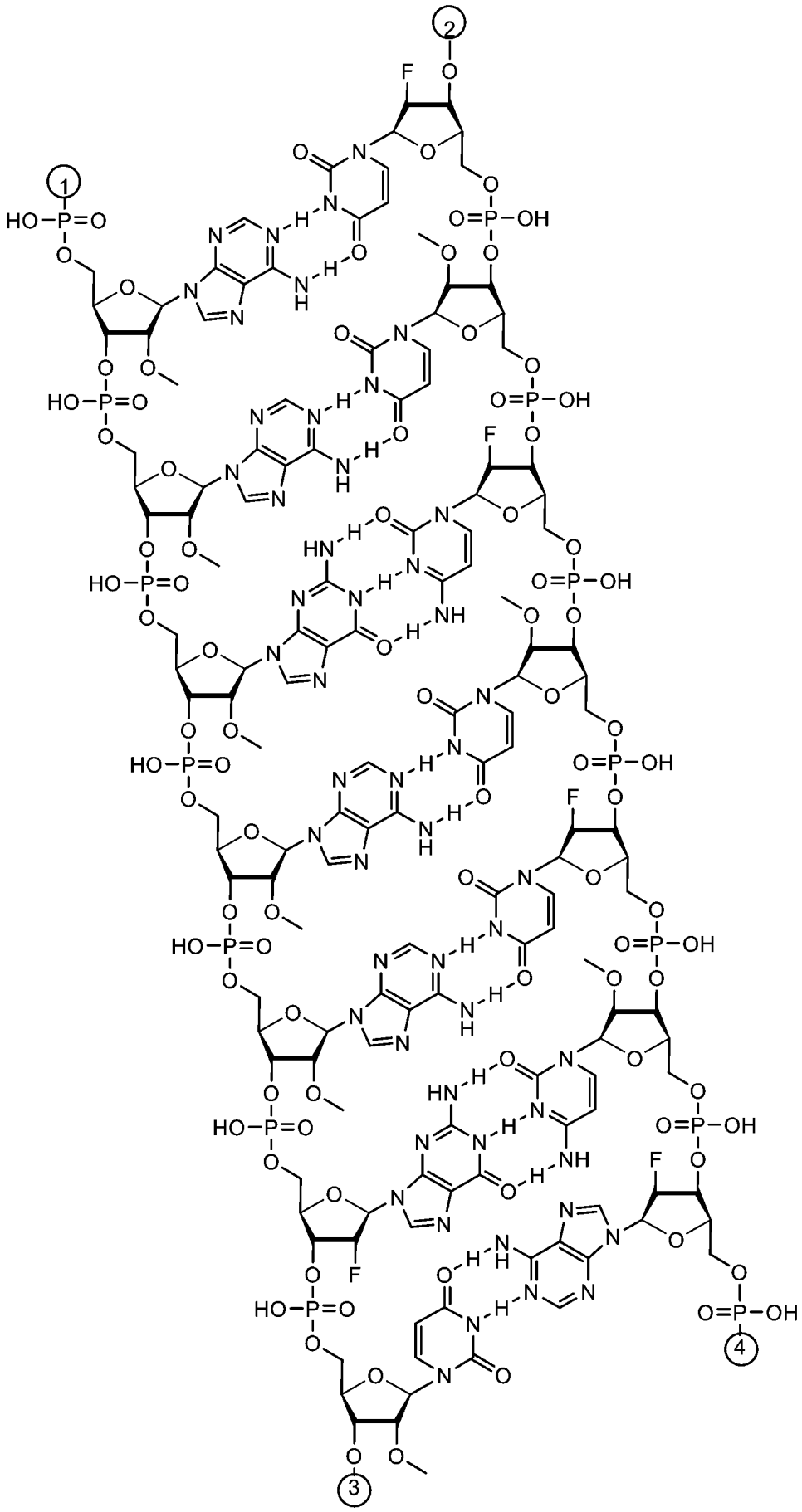
或

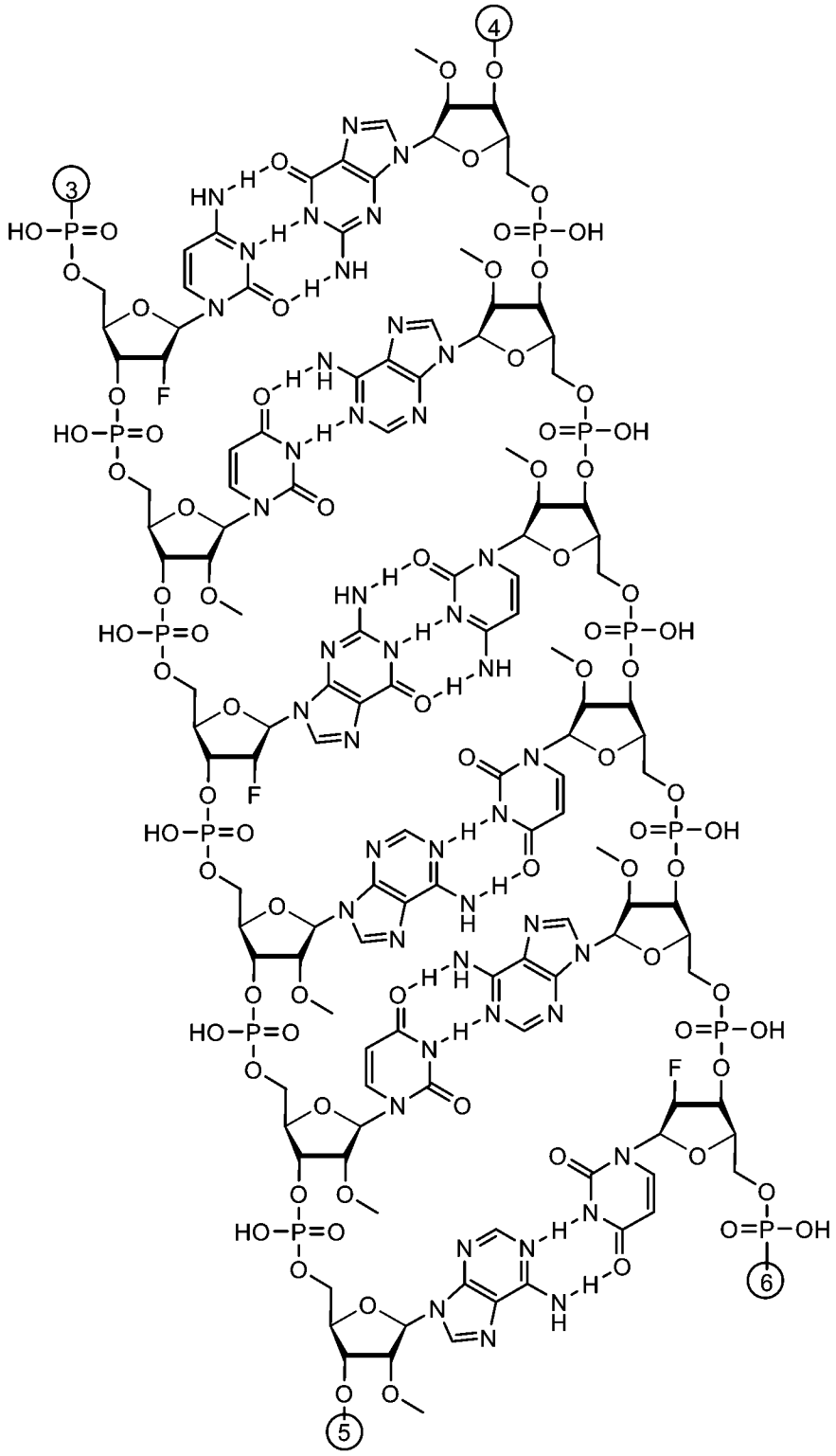


【請求項13】

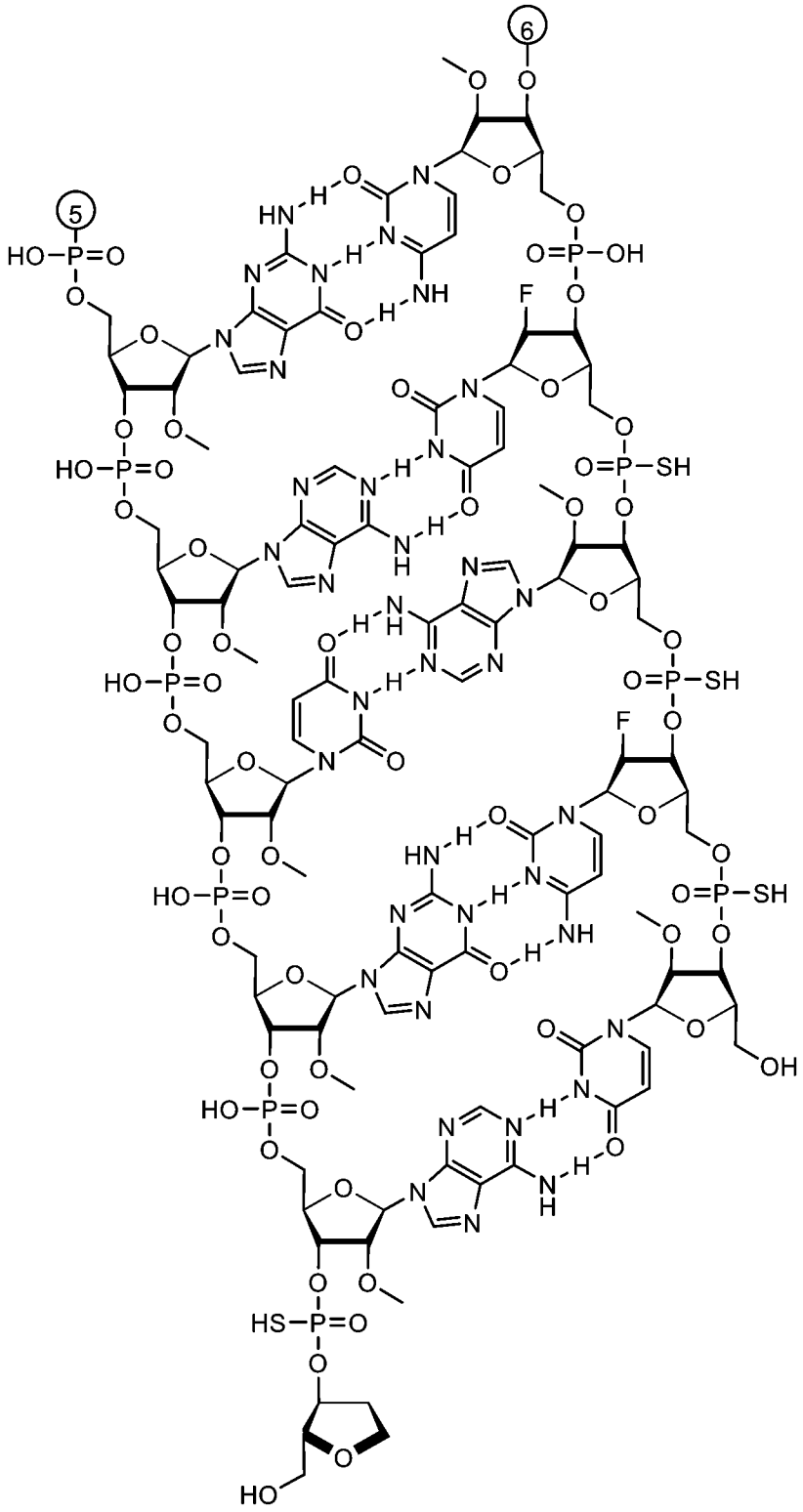
如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包含如下之化學結構：







或



。

【請求項14】

一種組合物，其包括如請求項1至13中任一項之RNAi藥劑，其中該組合物進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項15】

如請求項14之組合物，其進一步包含用於抑制HSD17B13表現之第二RNAi藥劑。

【請求項16】

如請求項14或15之組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

【請求項17】

一種活體外抑制細胞中之HSD17B13基因表現之方法，該方法包含向細胞中引入有效量之如請求項1至13中任一項之RNAi藥劑或如請求項14至16中任一項之組合物。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該細胞係來自人類個體。

【請求項19】

一種如請求項1至19中任一項之RNAi藥劑或如請求項14至16中任一項之組合物之用途，其係用於製備治療至少部分地由HSD17B13基因表現介導之疾病之醫藥品。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該疾病係酒精性或非酒精性肝病。

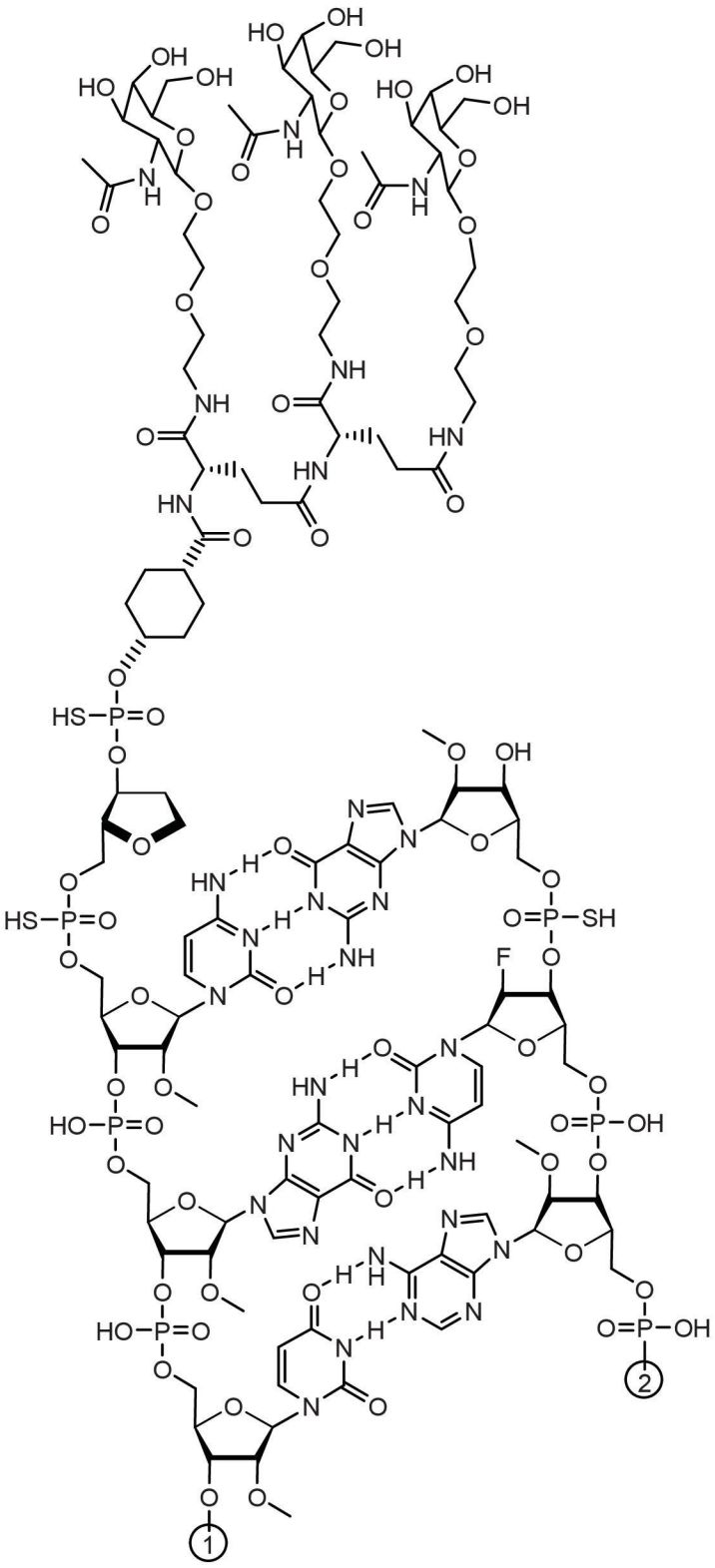
【請求項21】

如請求項20之用途，其中該疾病係非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

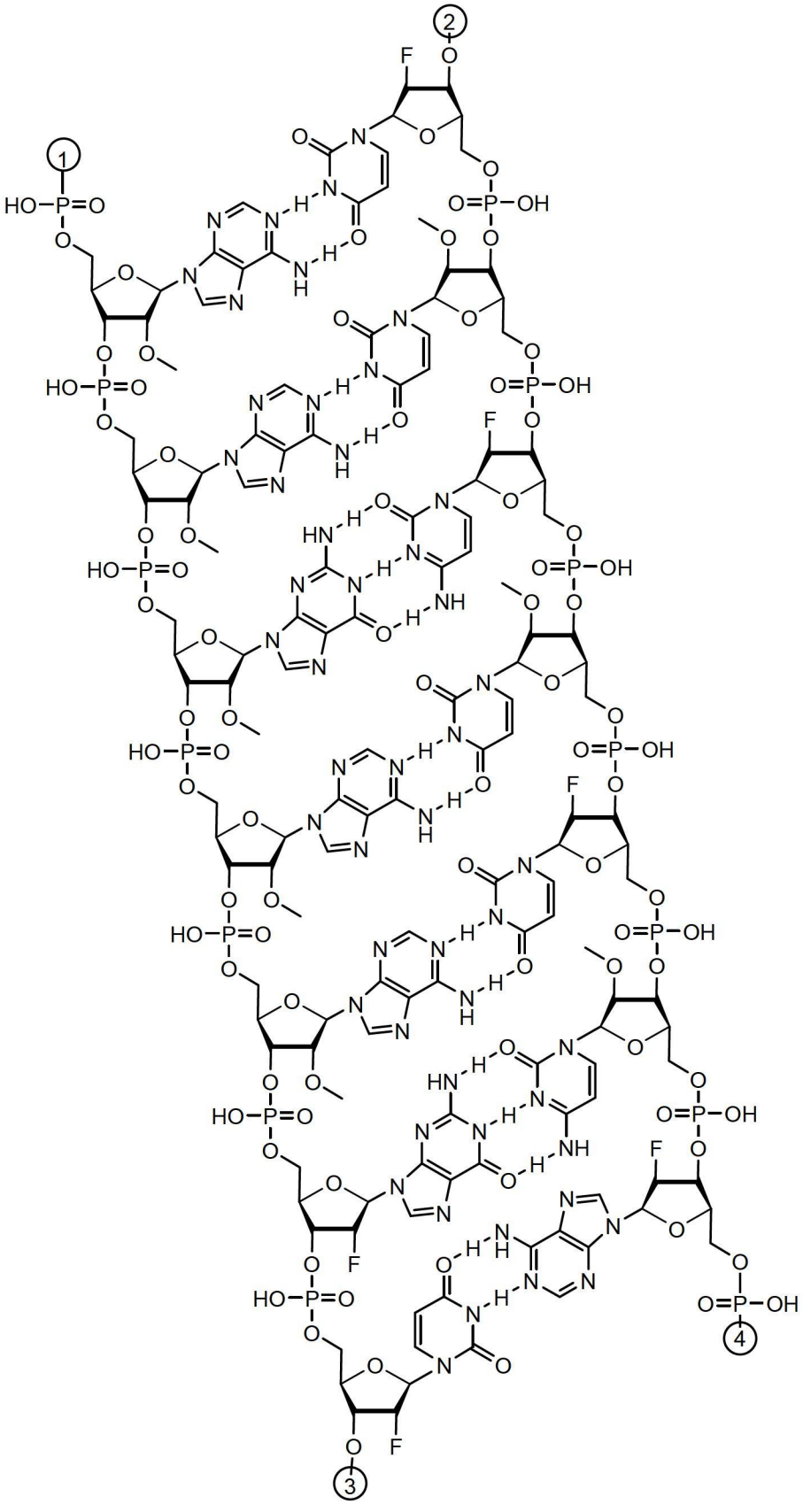
【請求項22】

如請求項21之用途，其中該疾病係非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

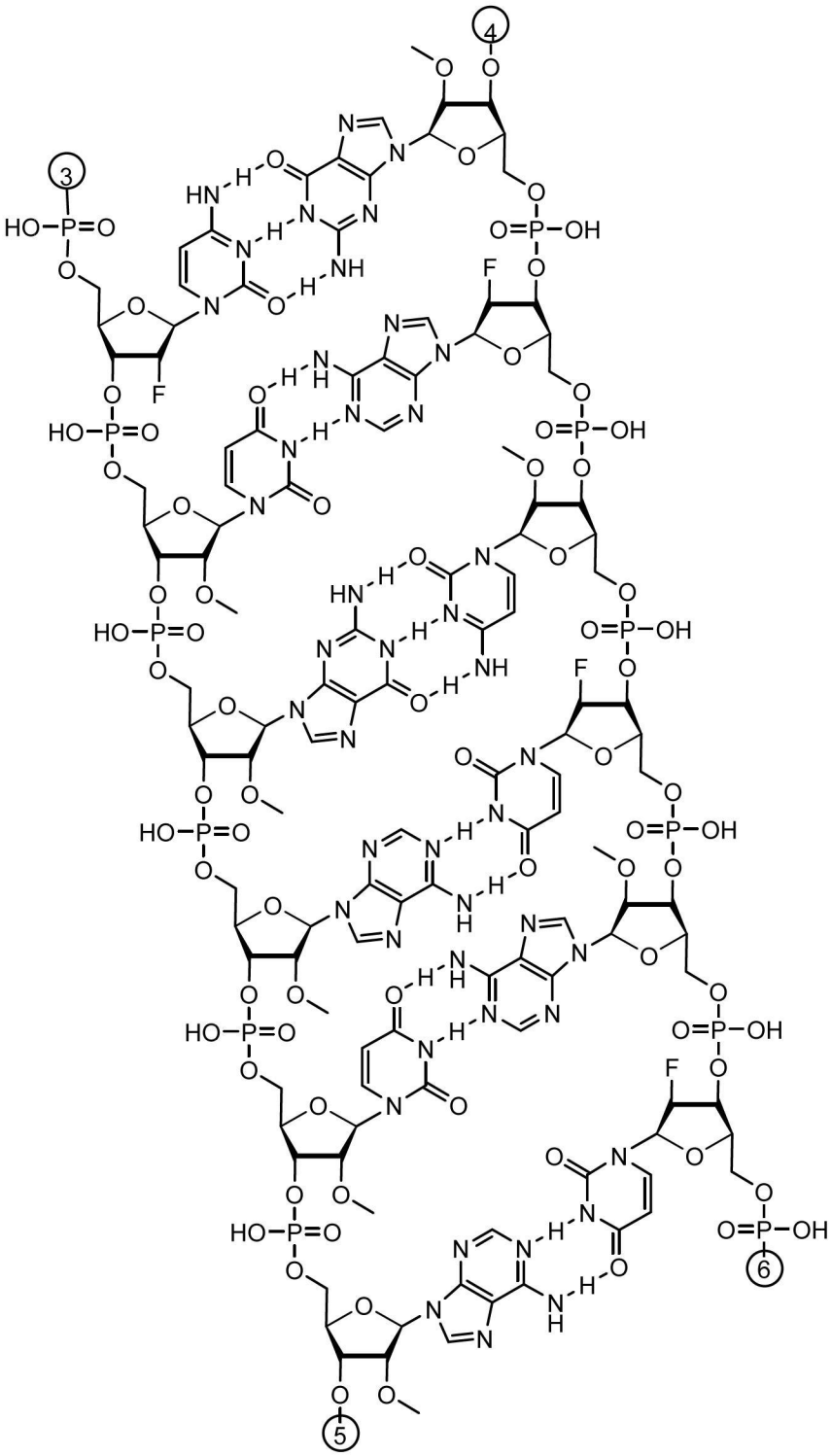
【發明圖式】



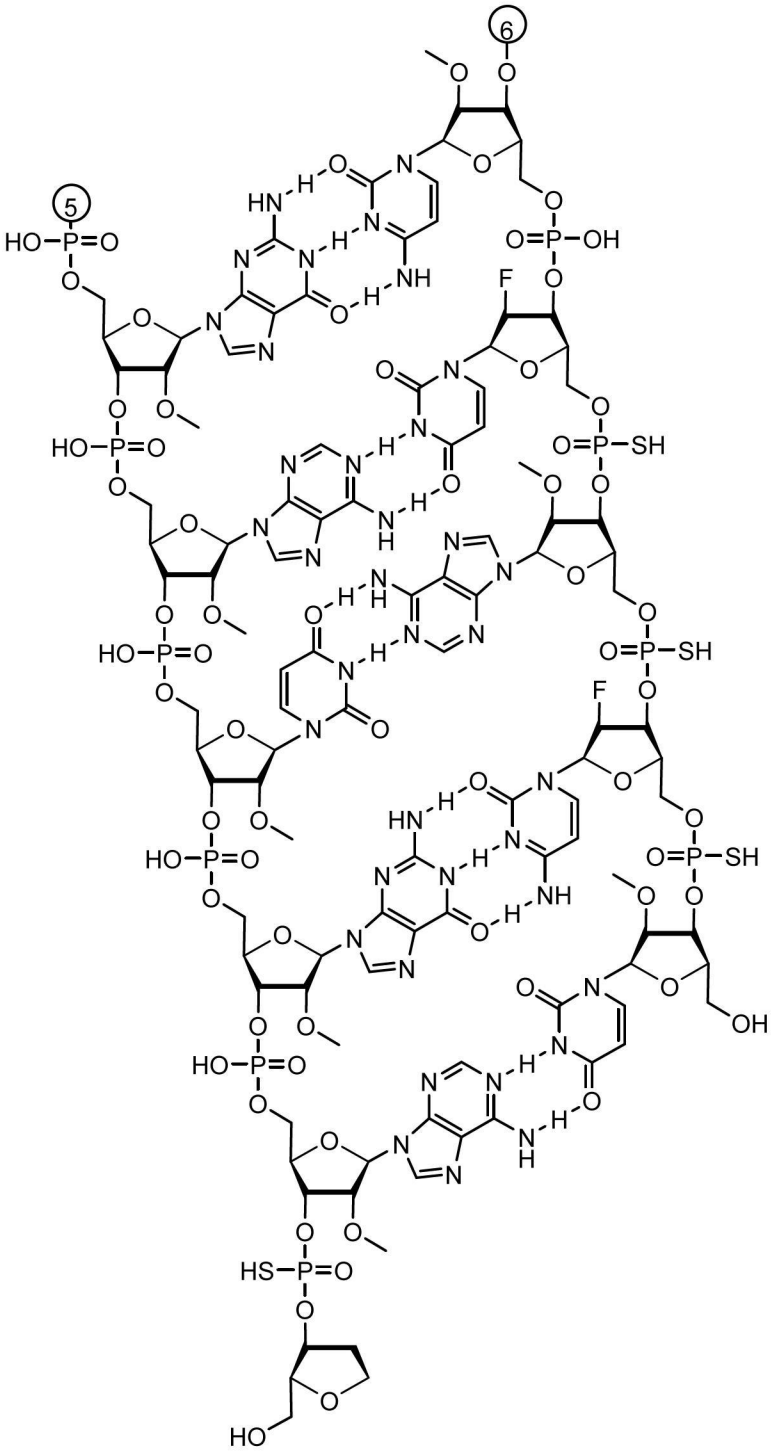
【圖1A】



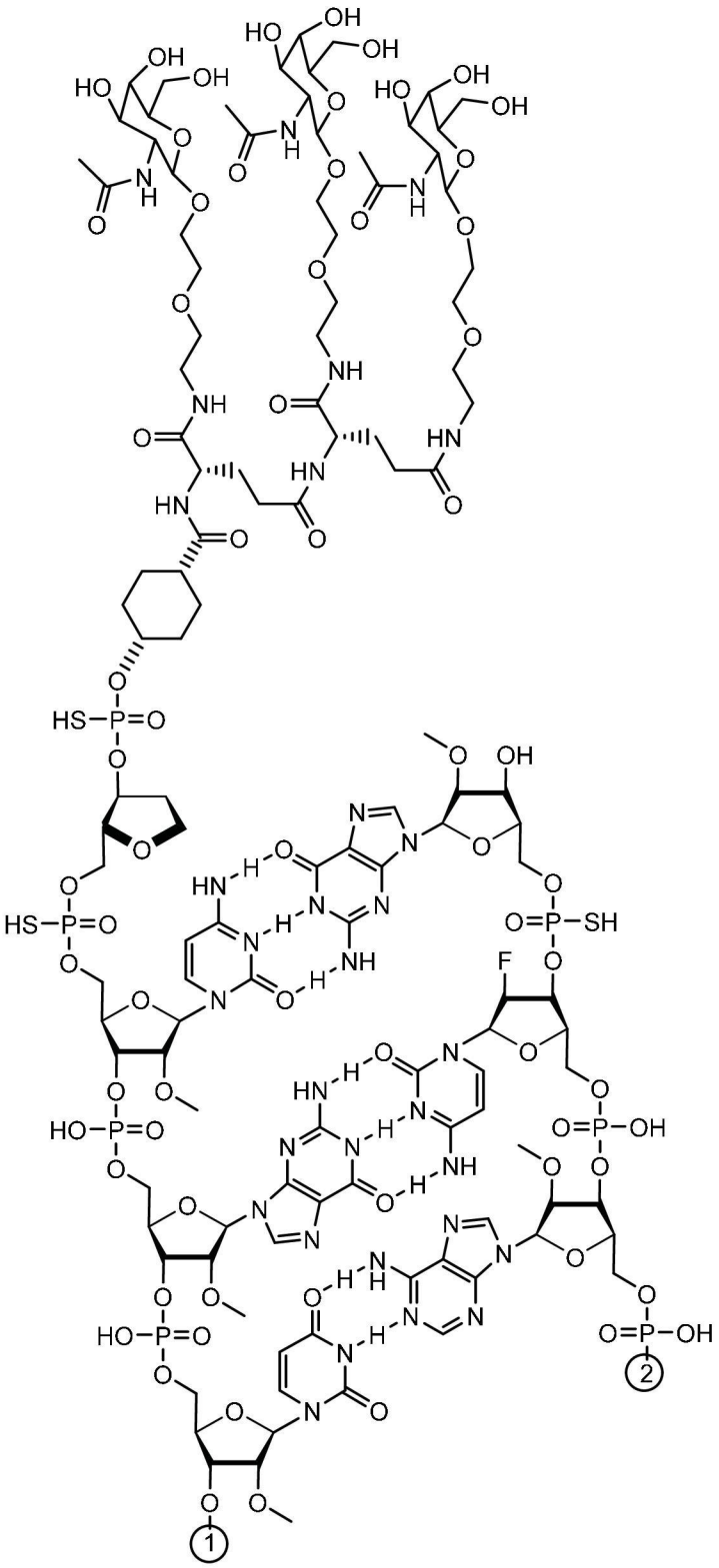
【圖1B】



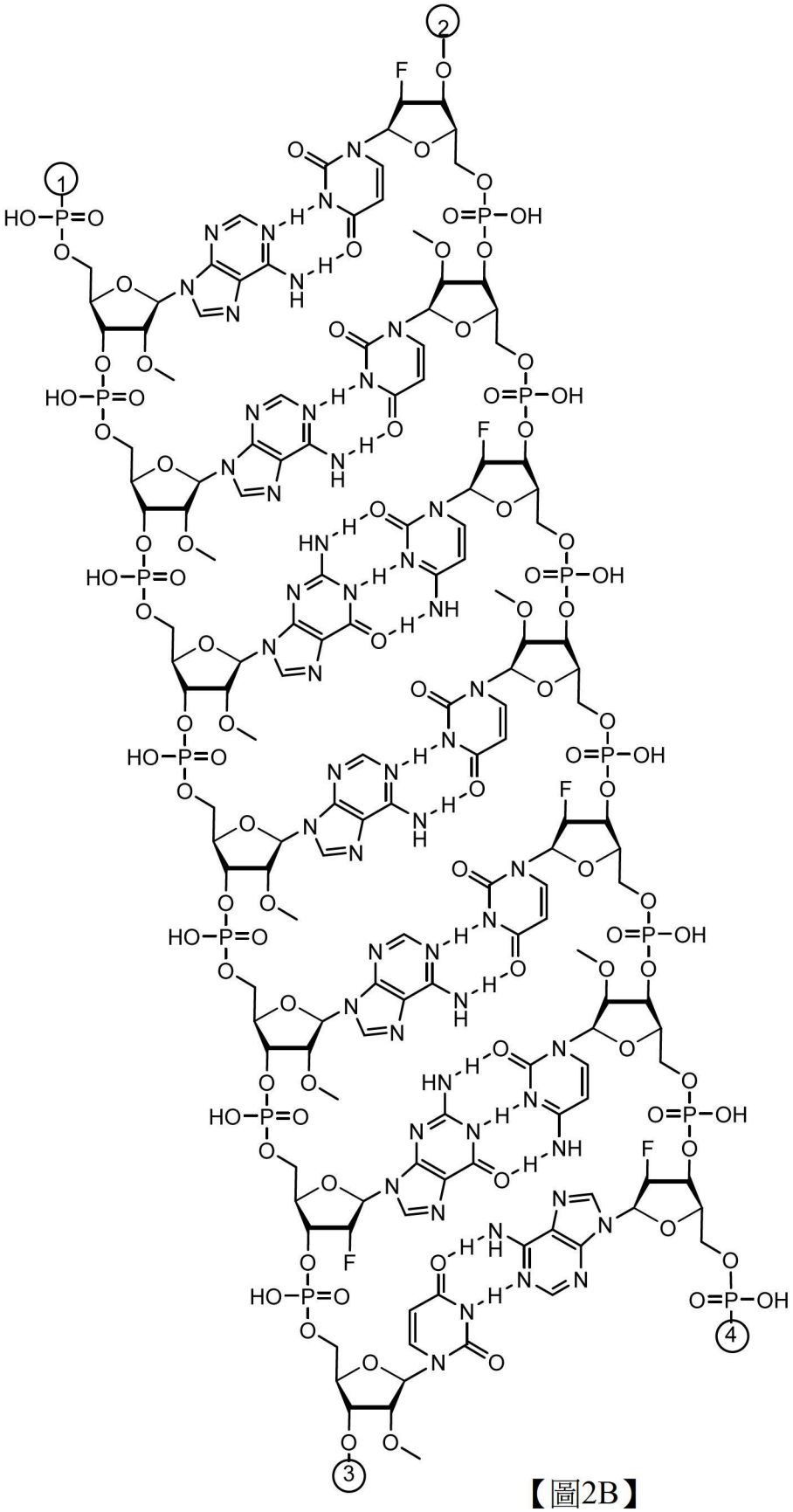
【圖1C】



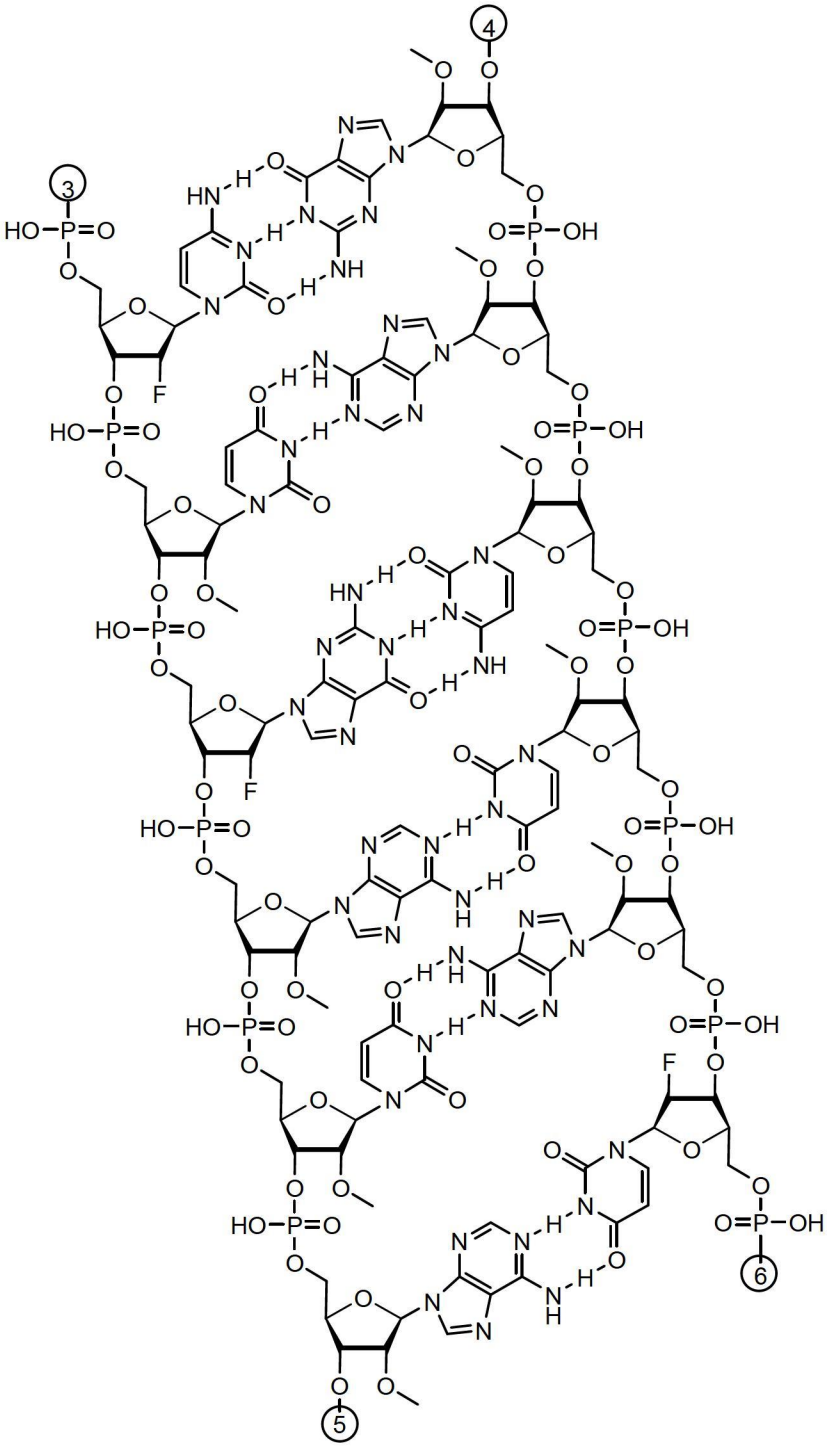
【圖1D】



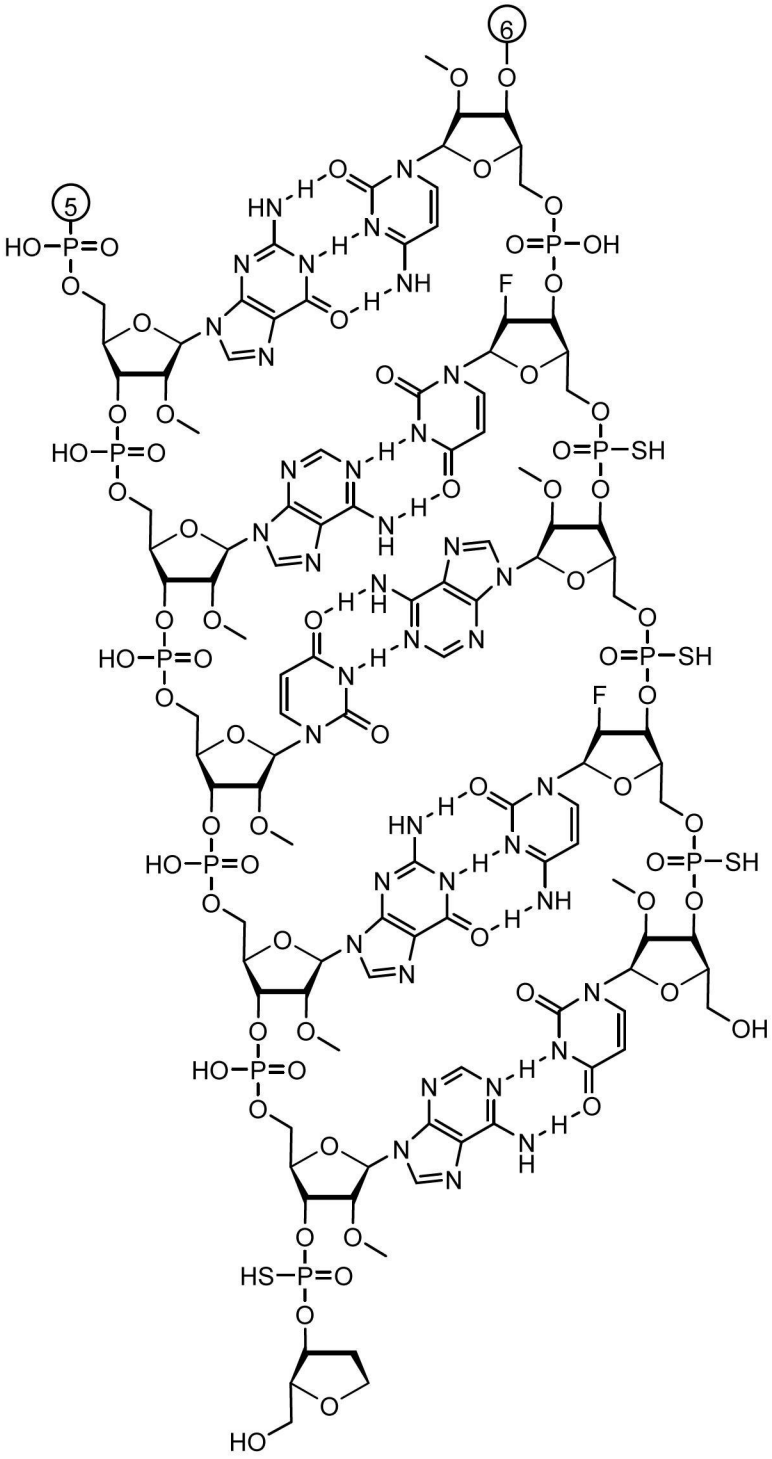
【圖2A】



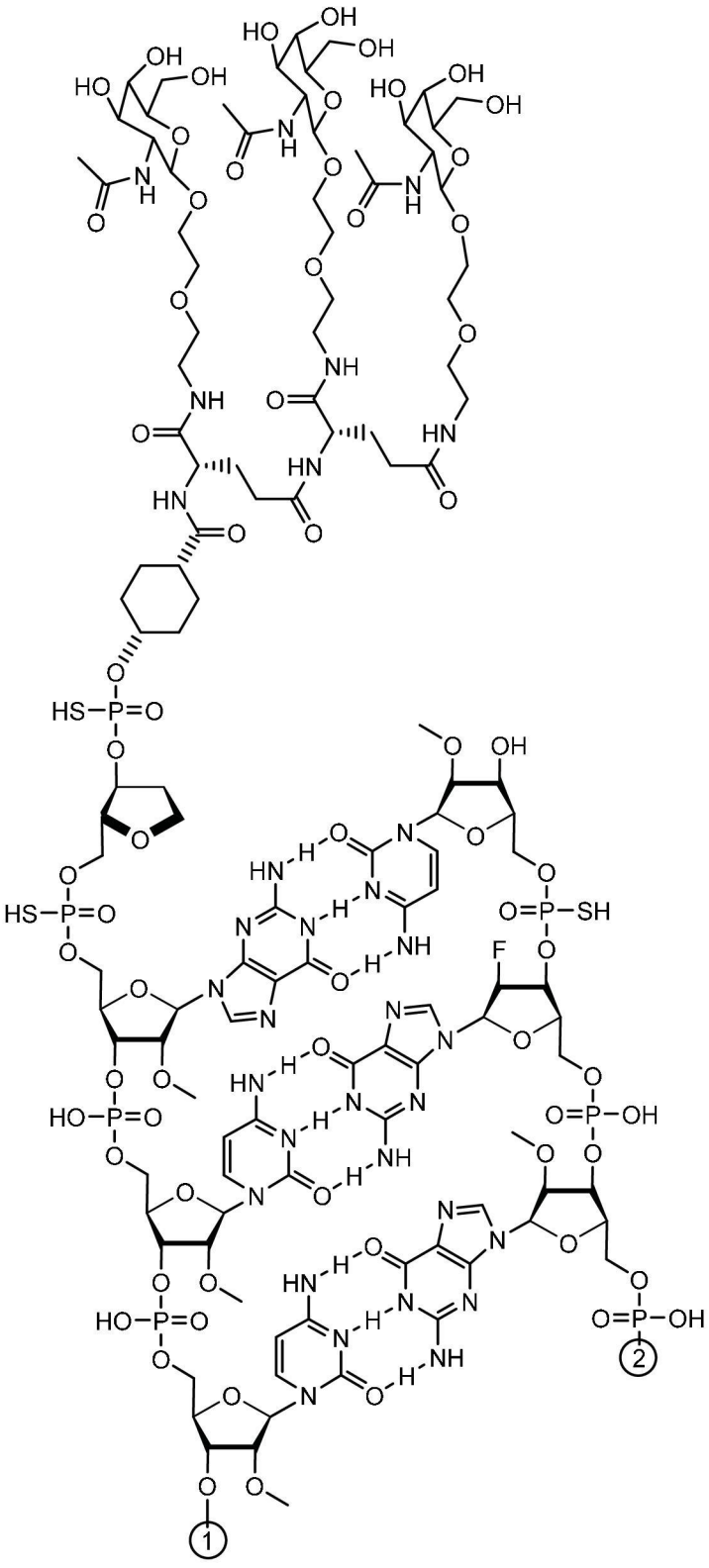
【圖2B】



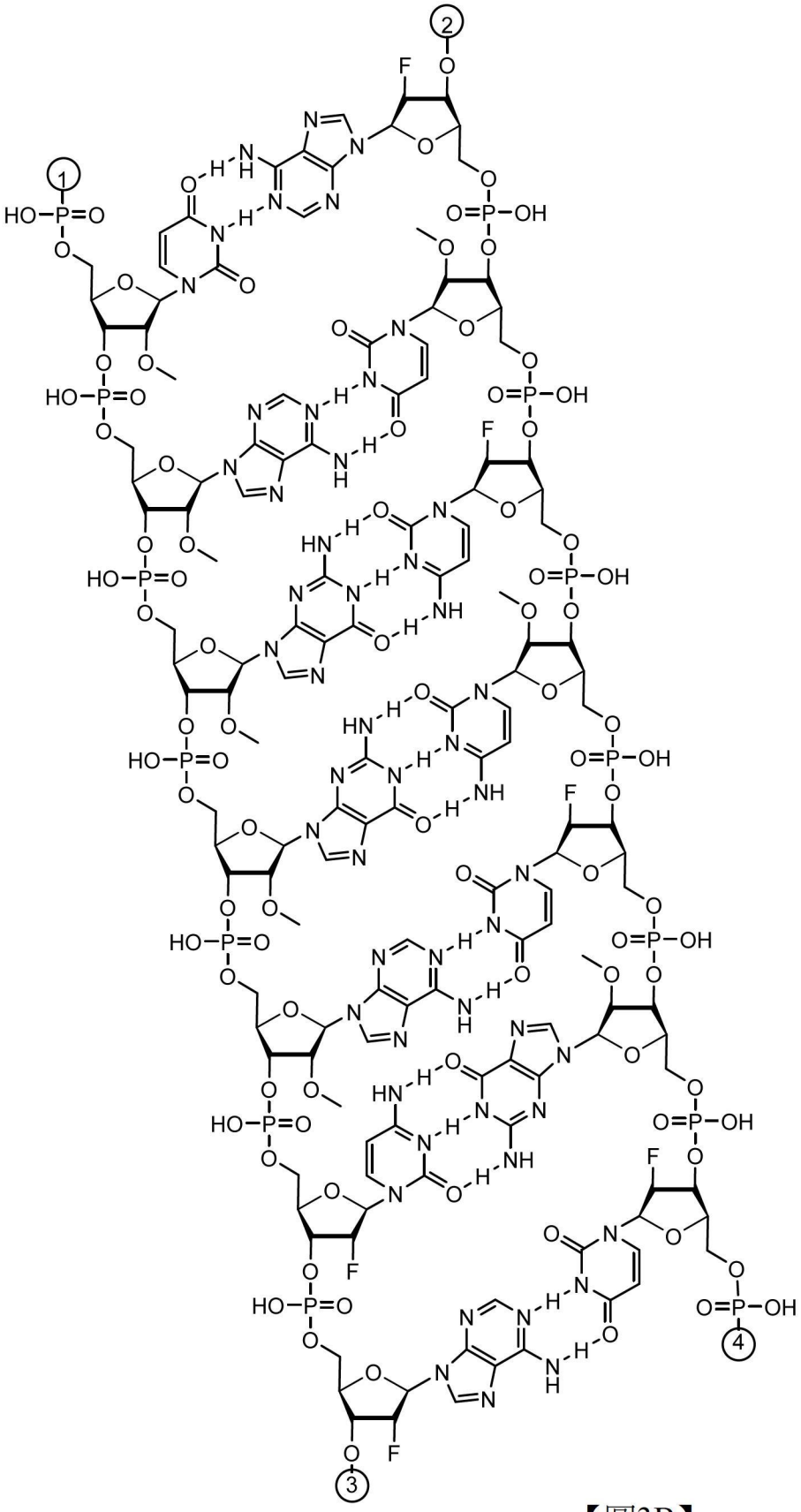
【圖2C】



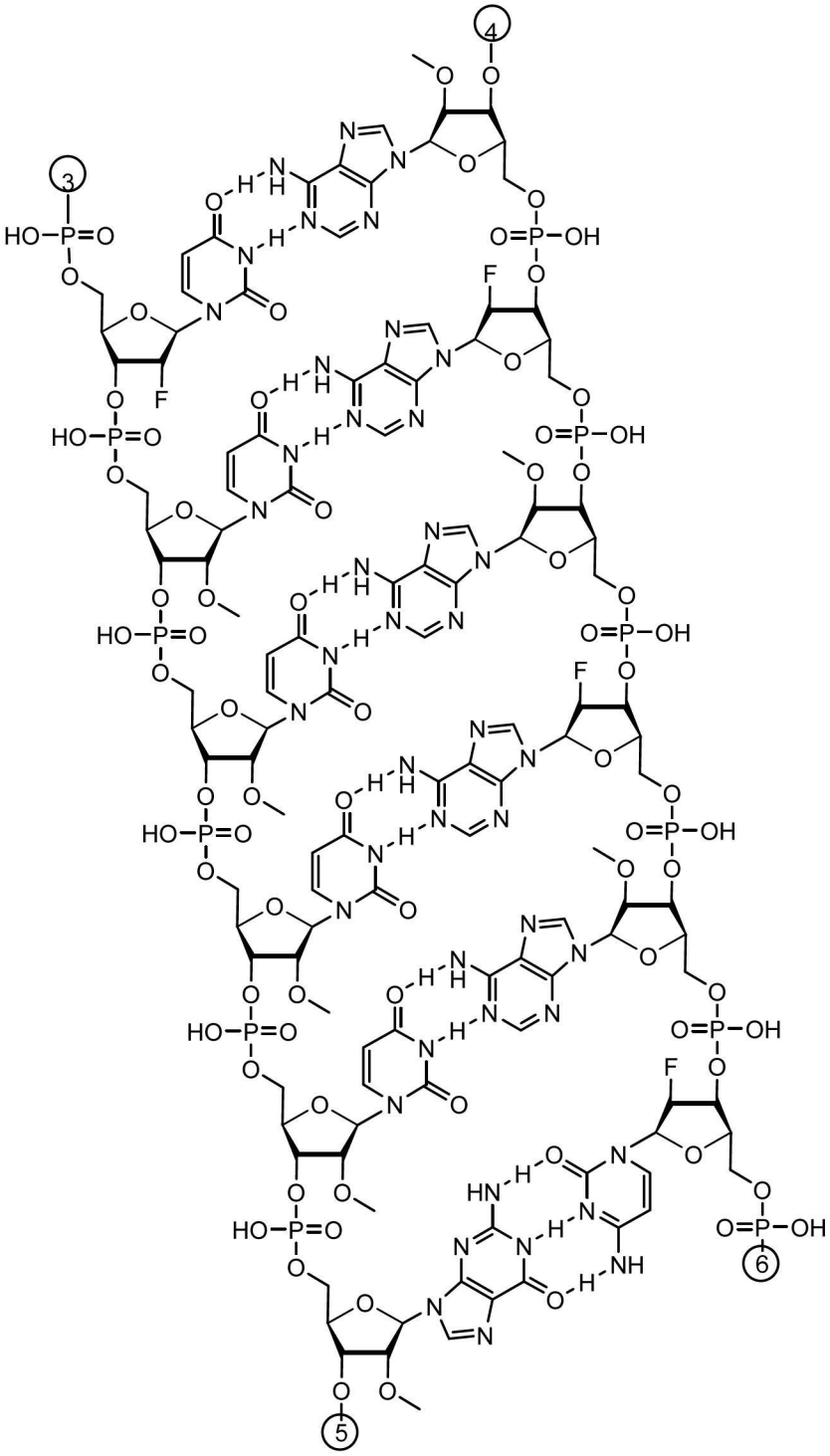
【圖2D】



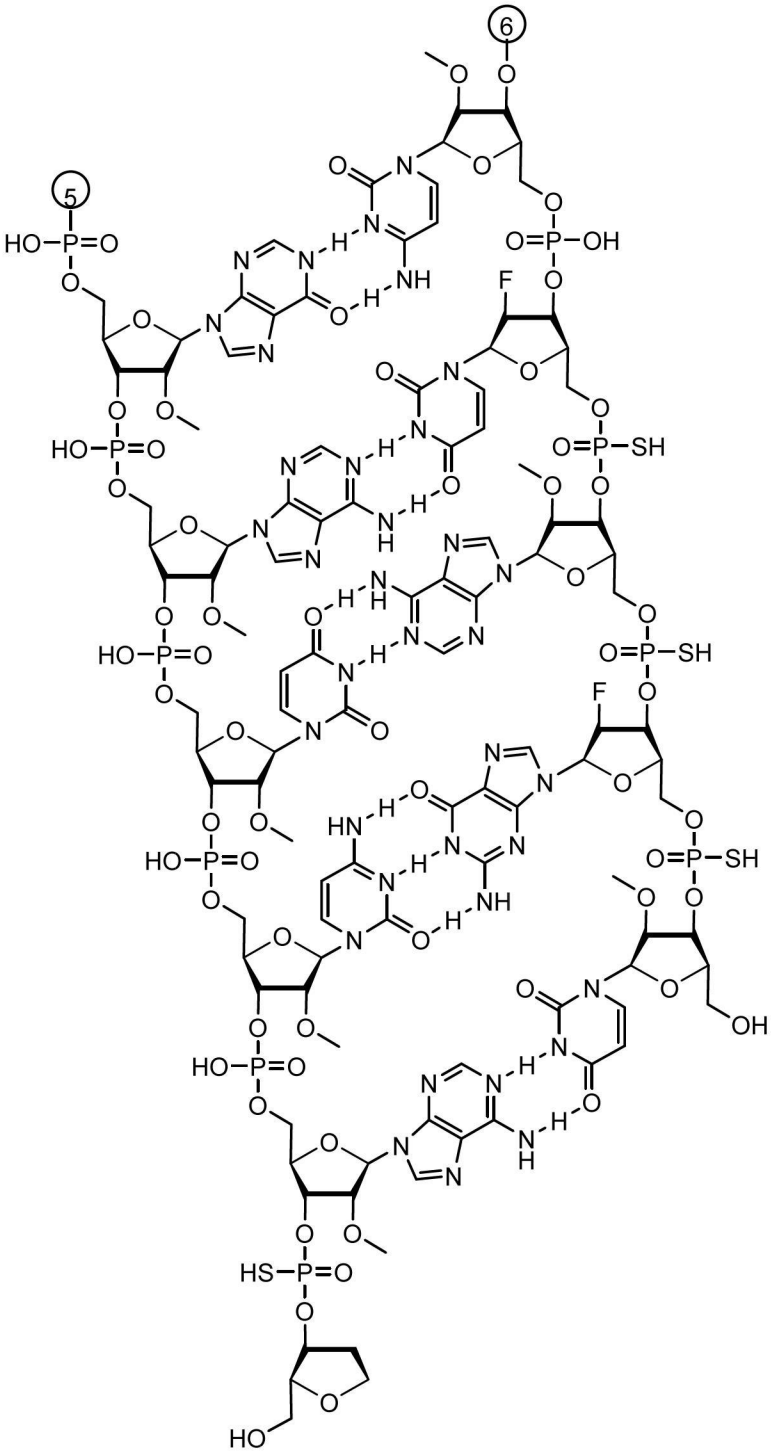
【圖3A】



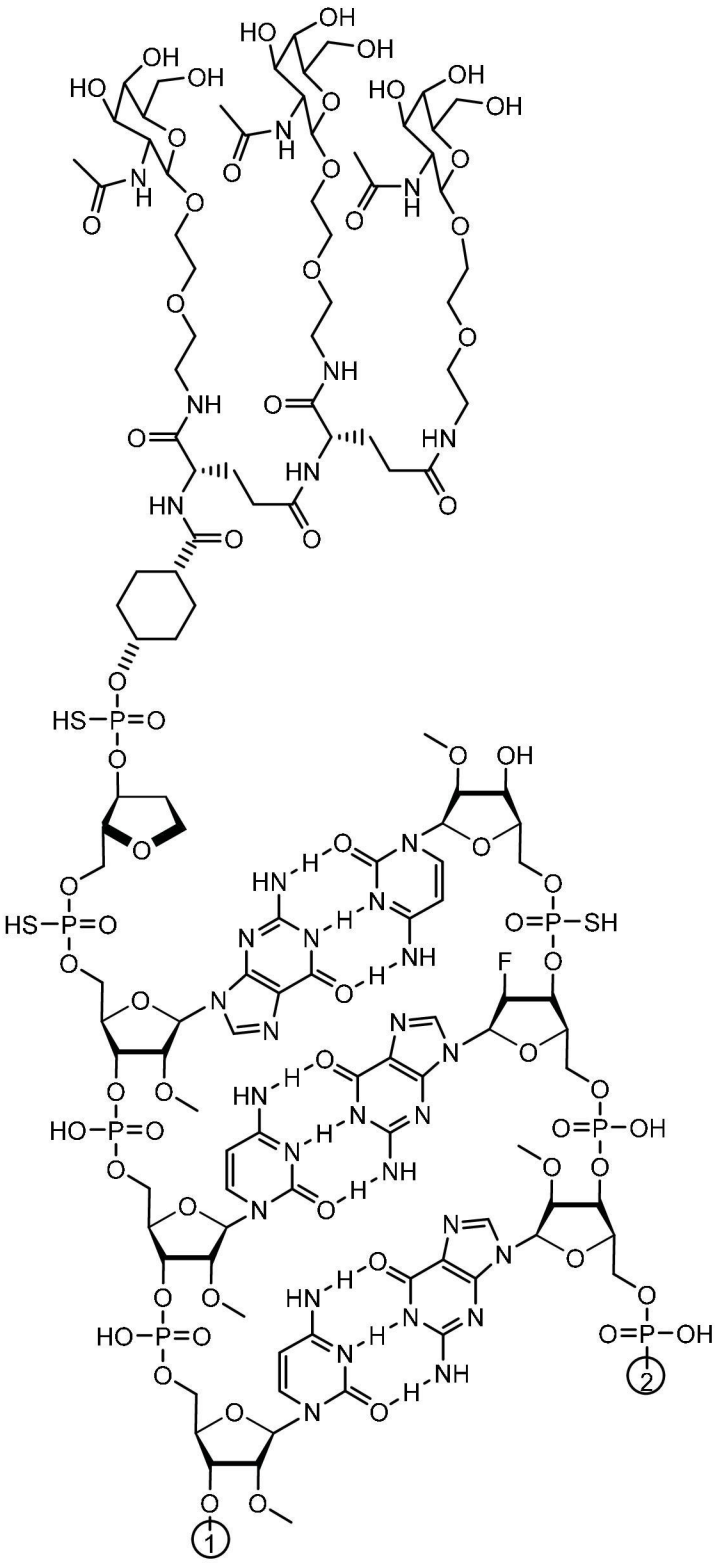
【圖3B】



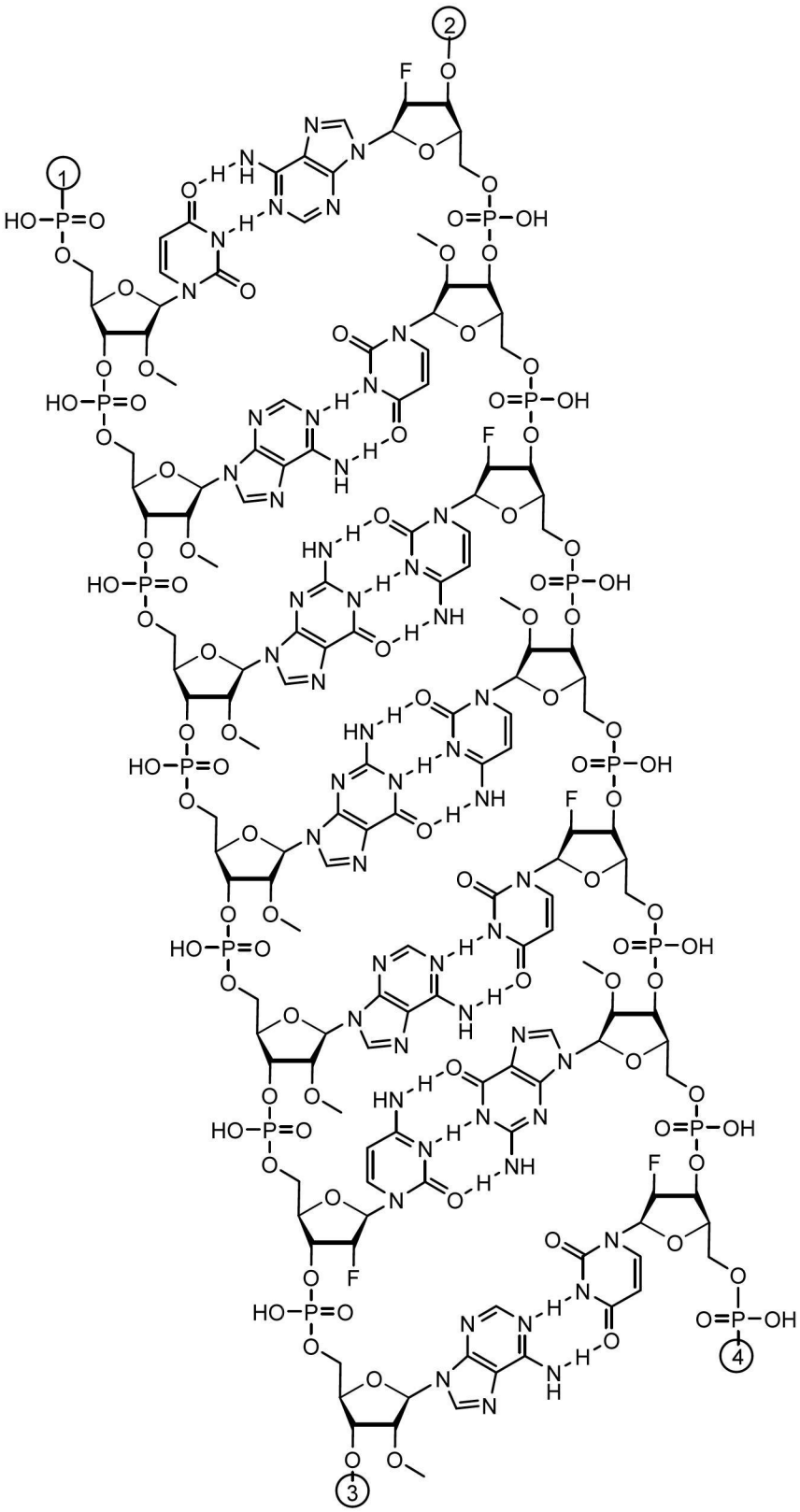
【圖3C】



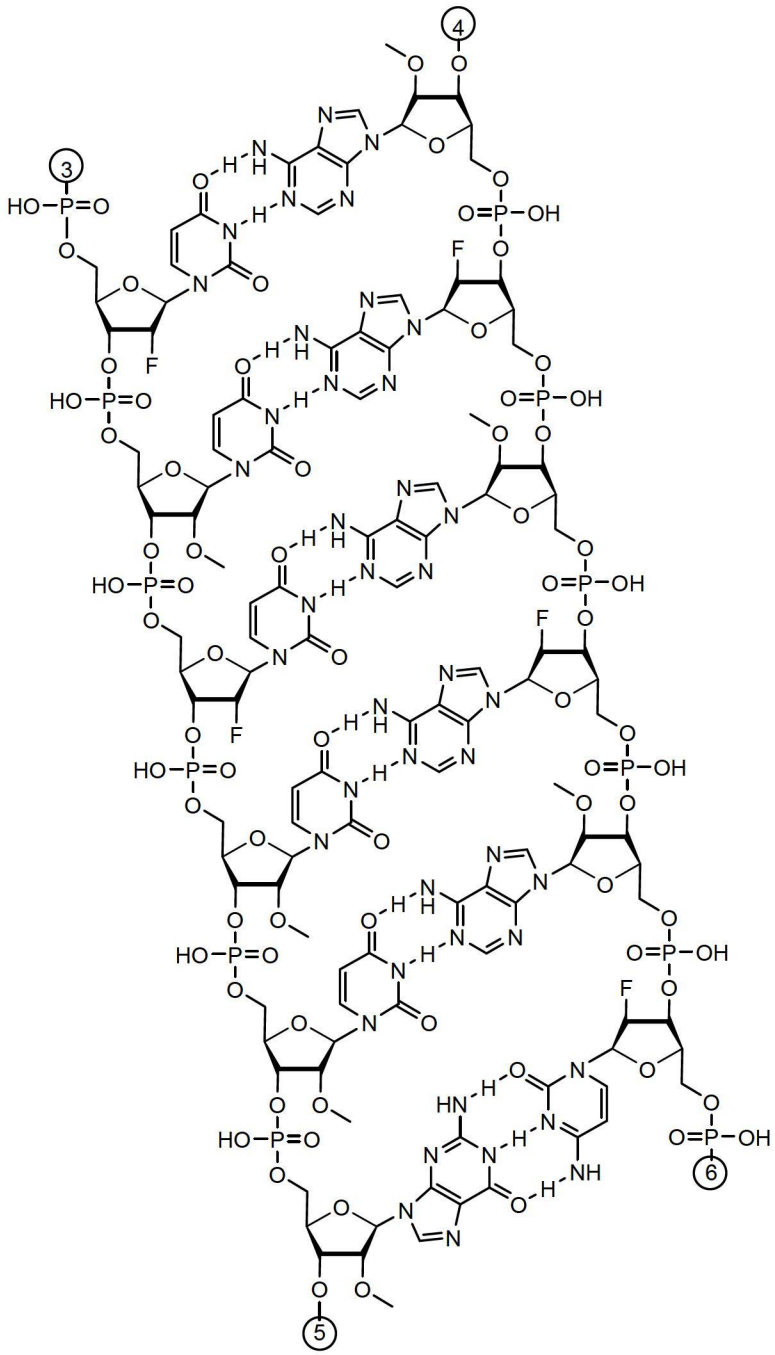
【圖3D】



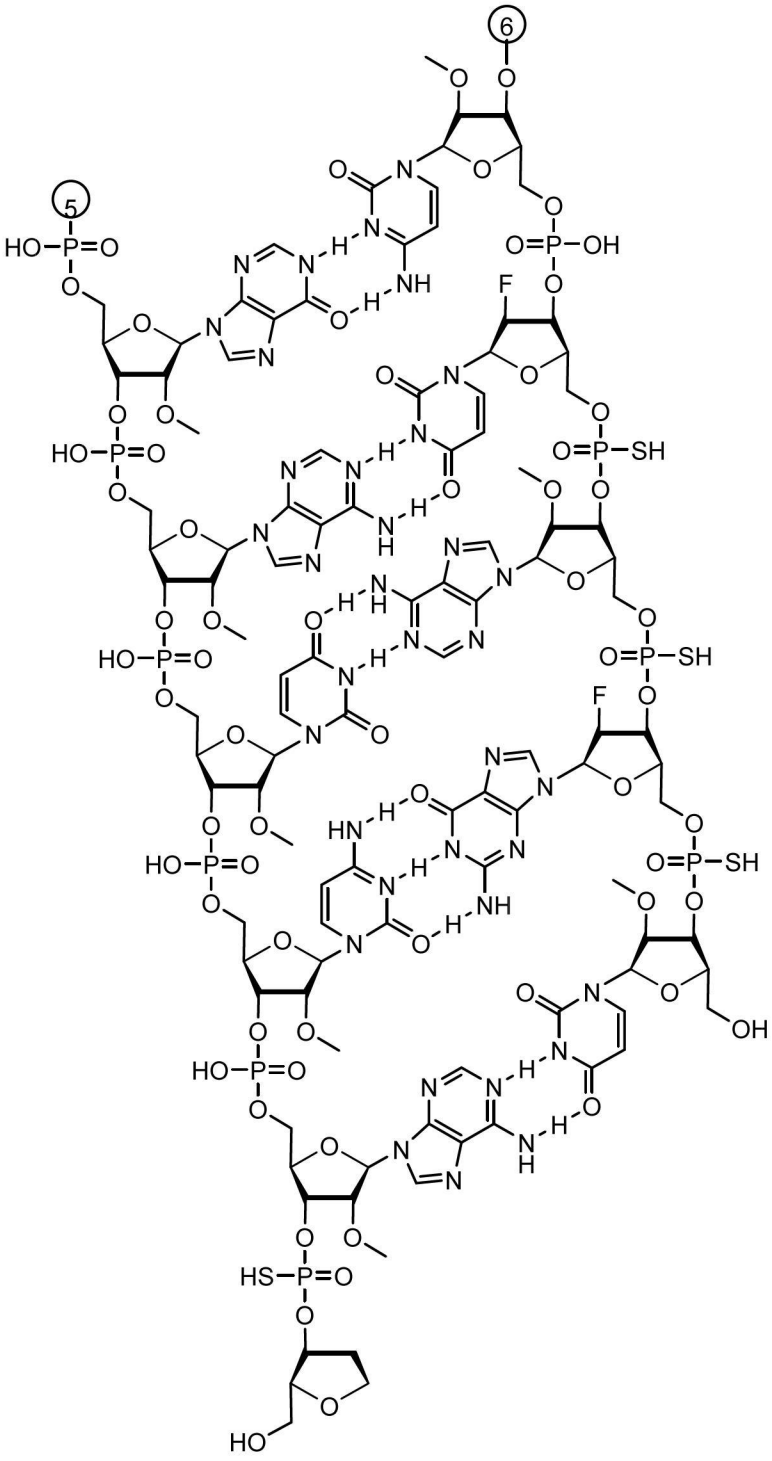
【圖4A】



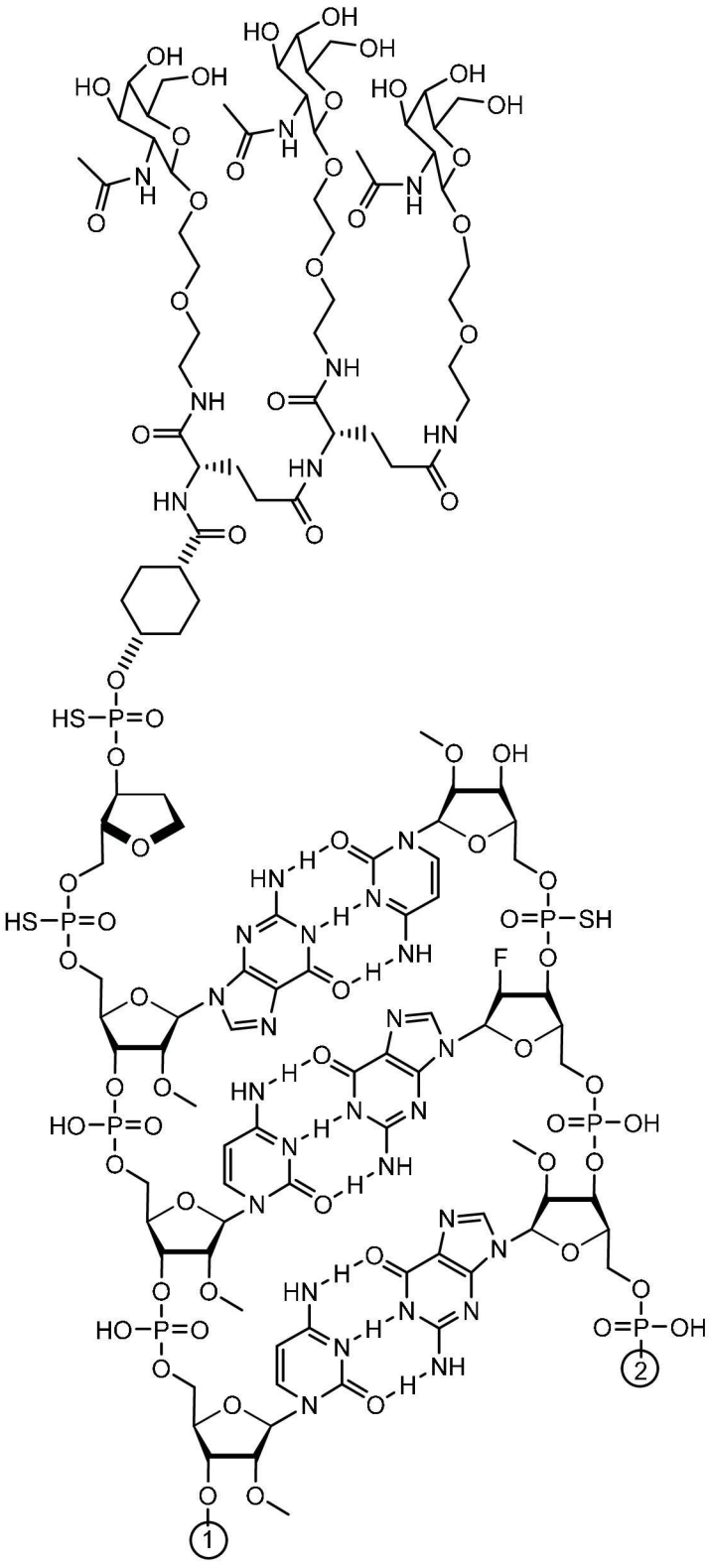
【圖4B】



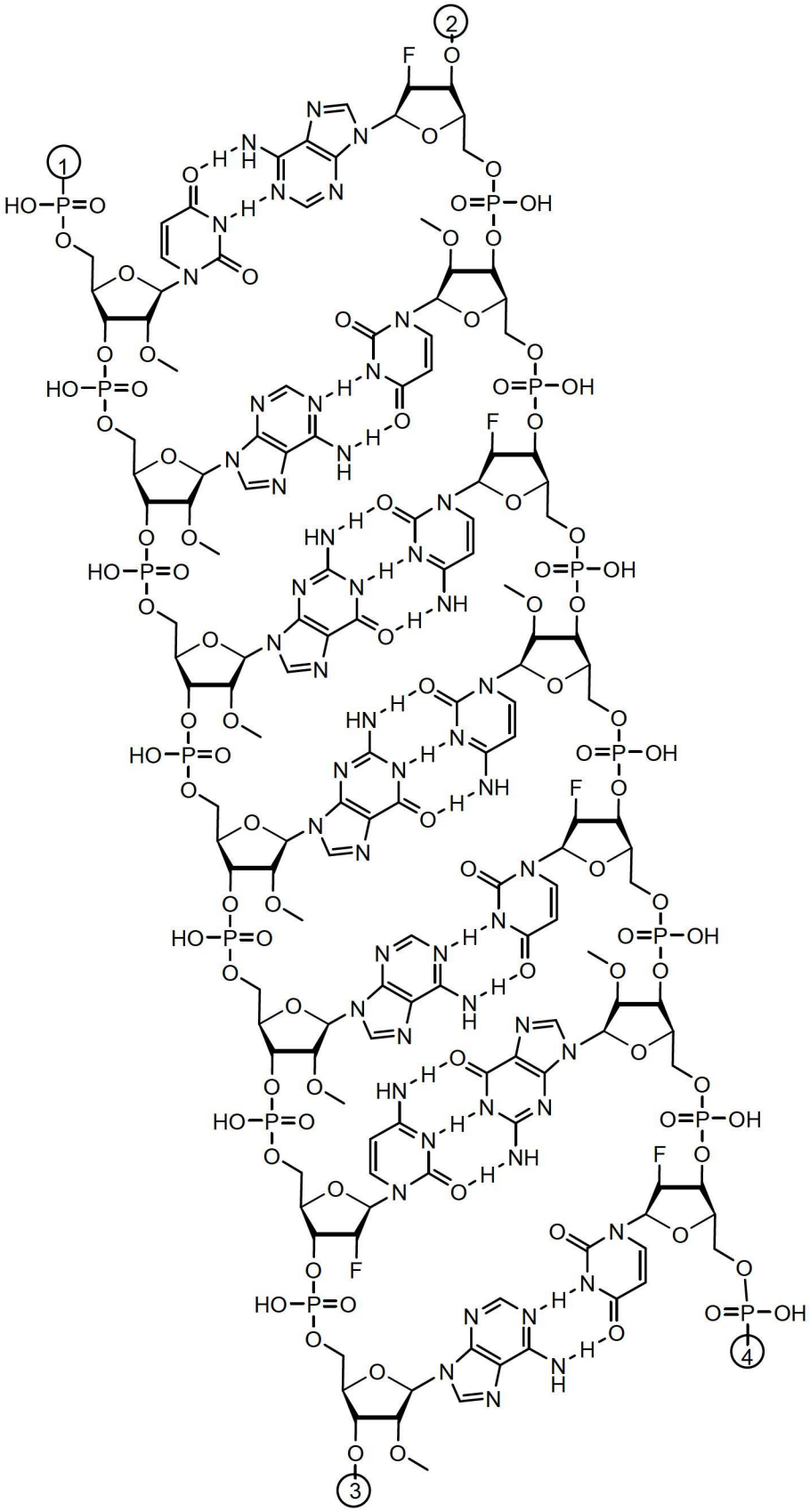
【圖4C】



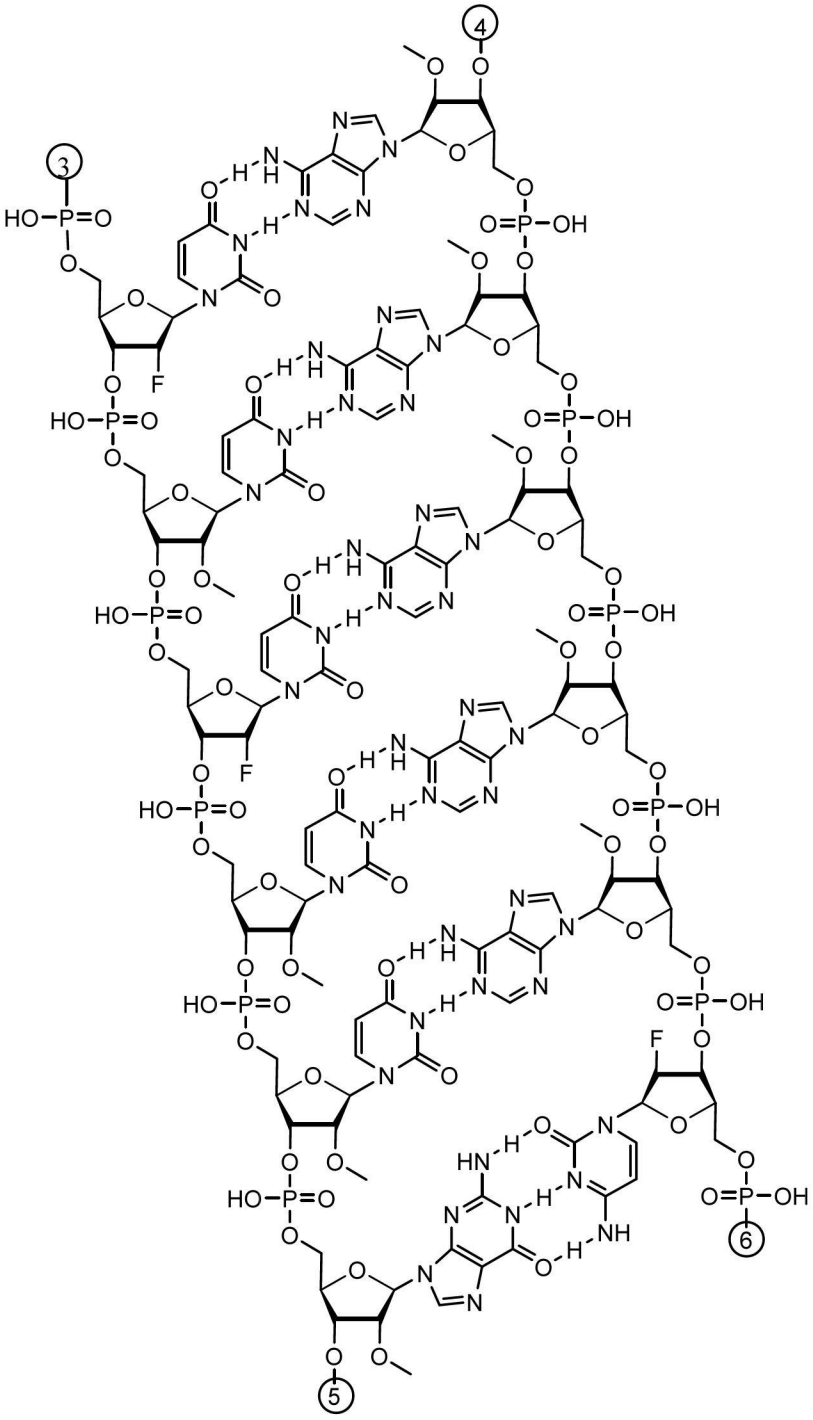
【圖4D】



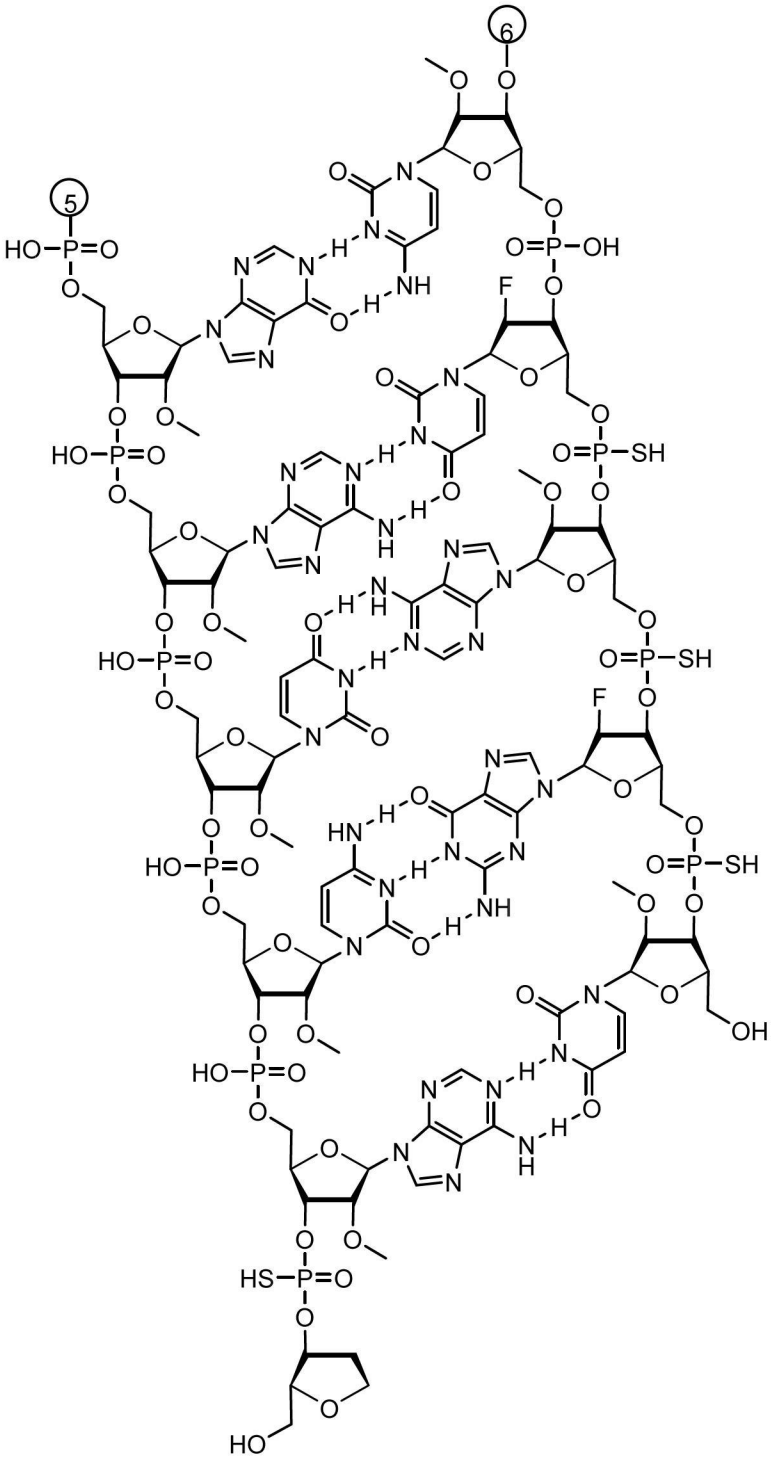
【圖5A】



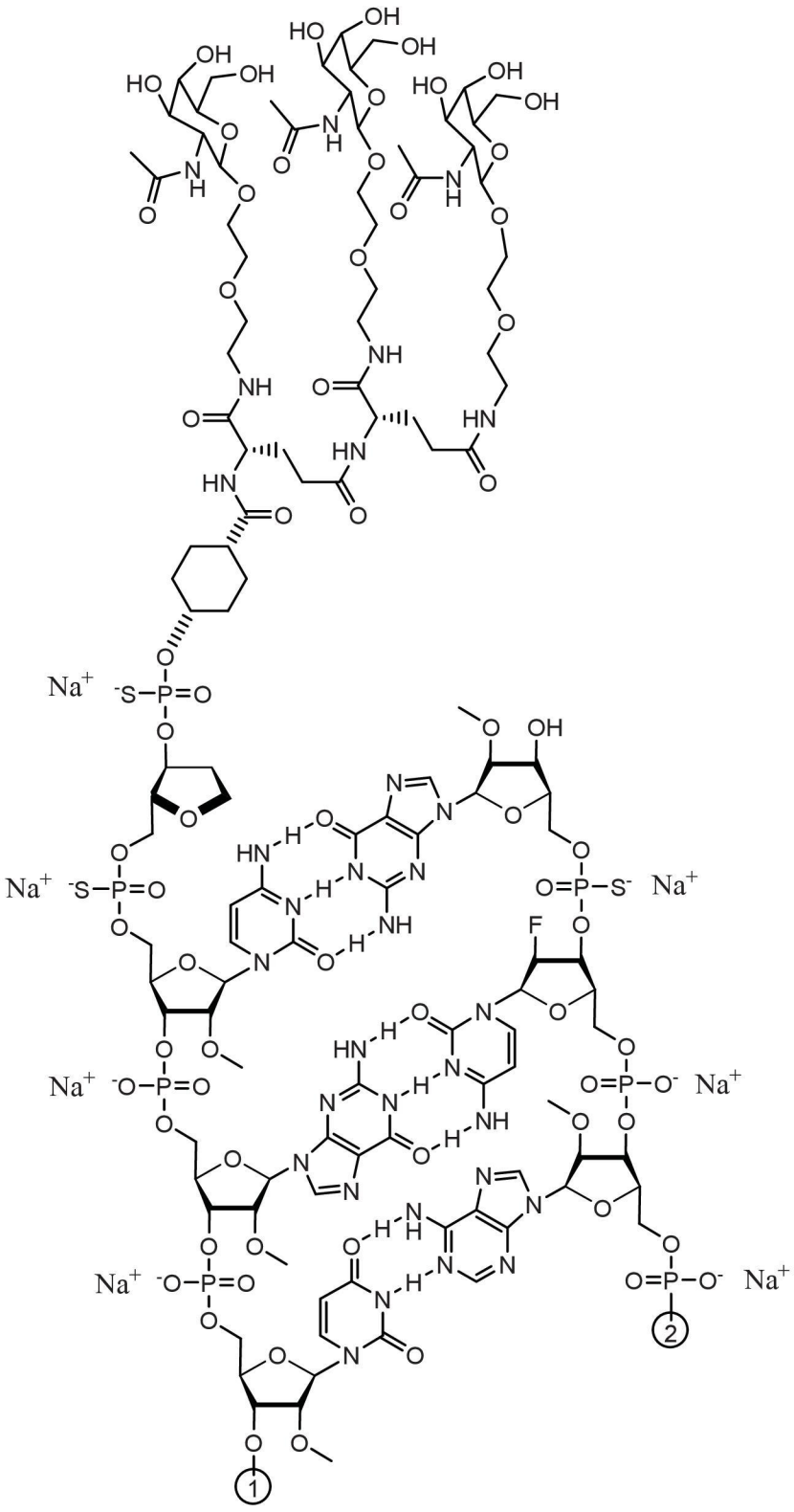
【圖5B】



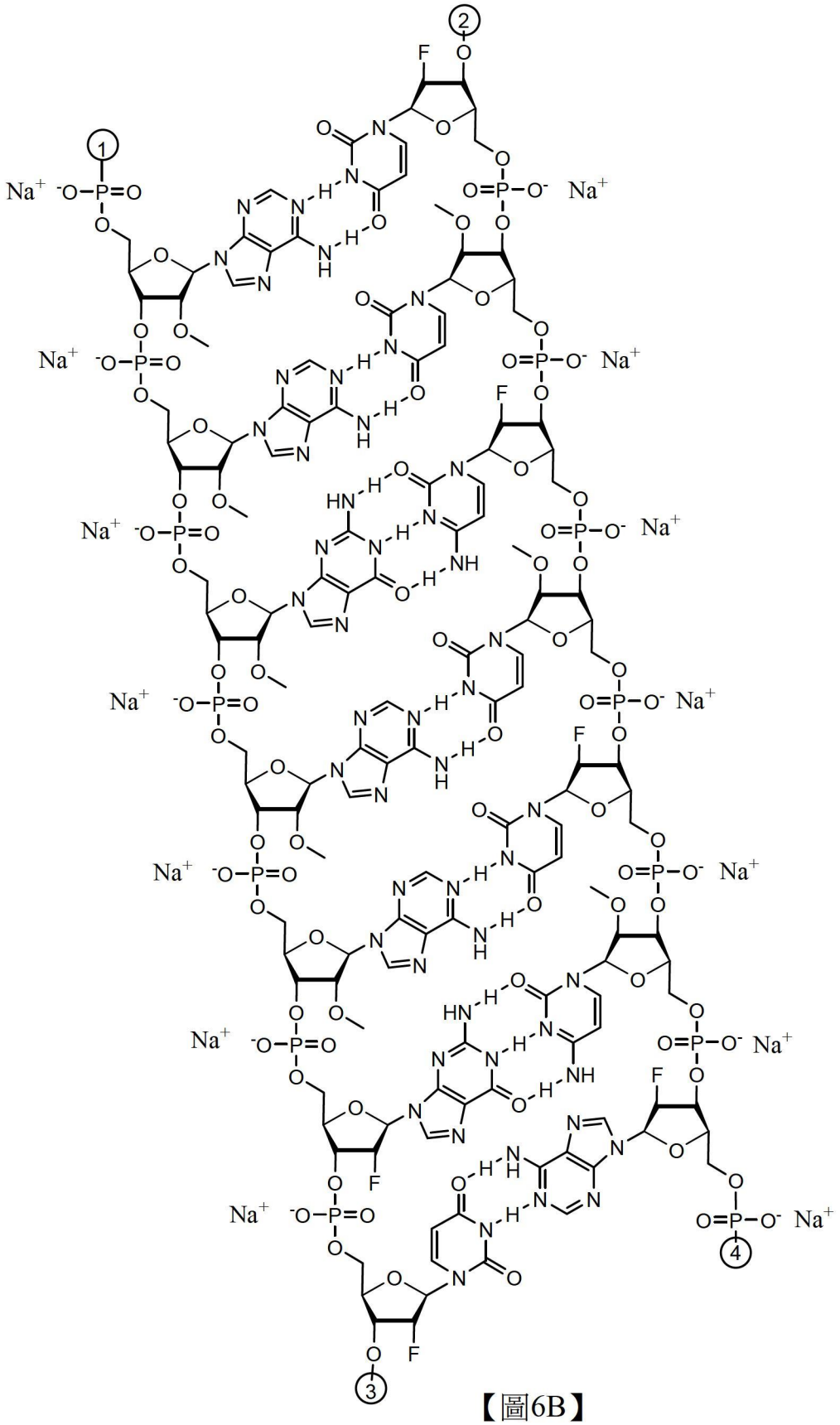
【圖5C】



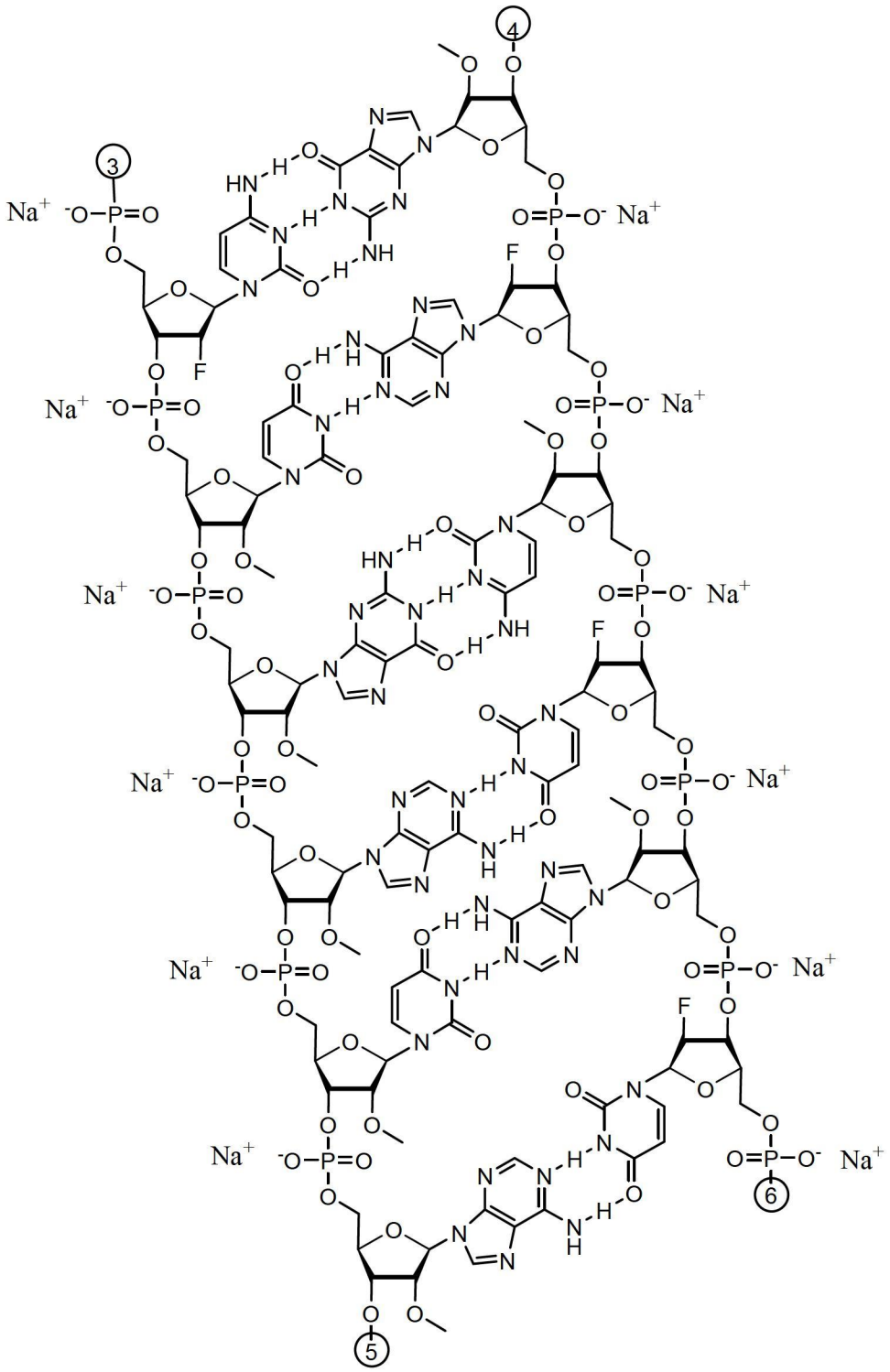
【圖5D】



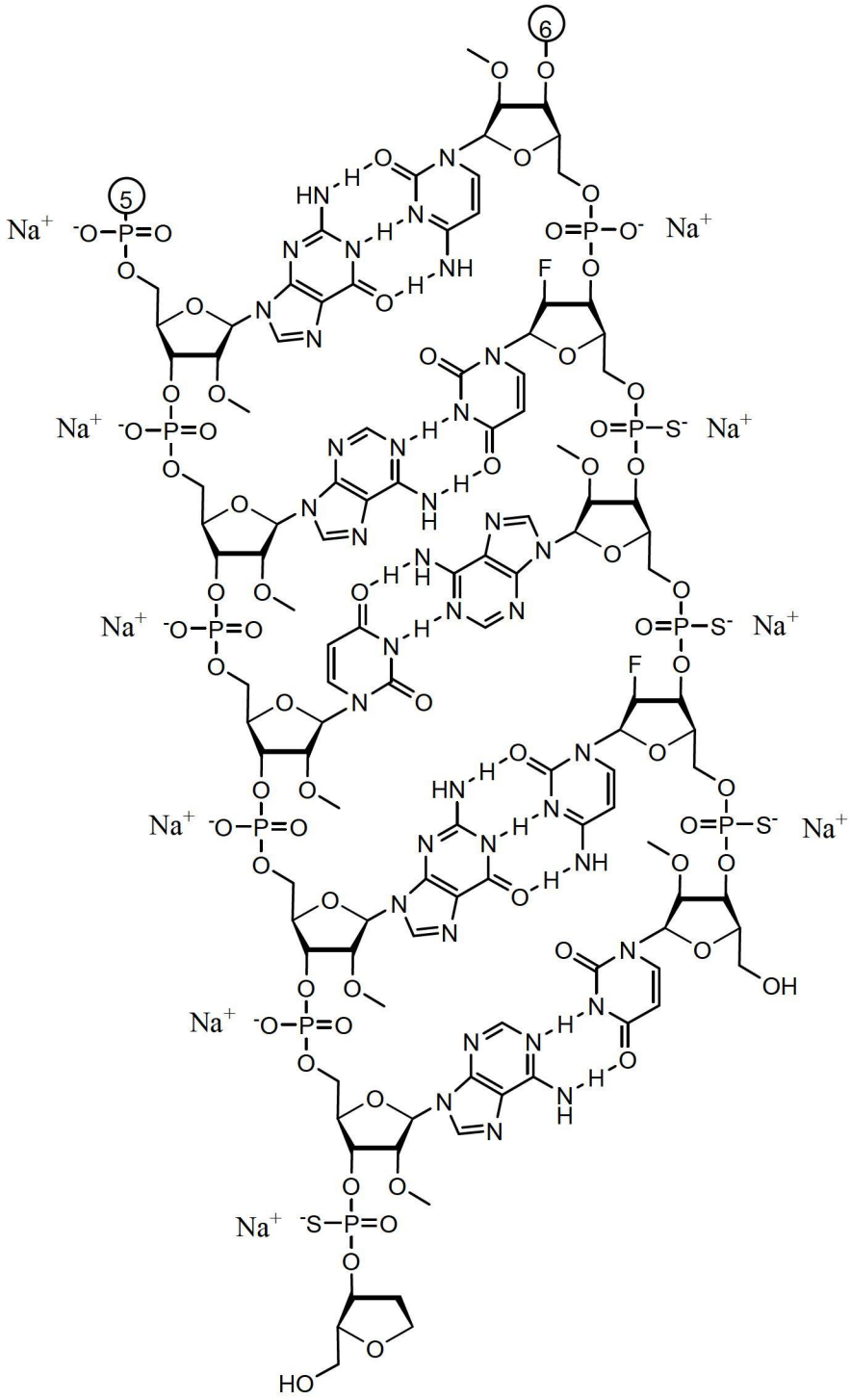
【圖6A】



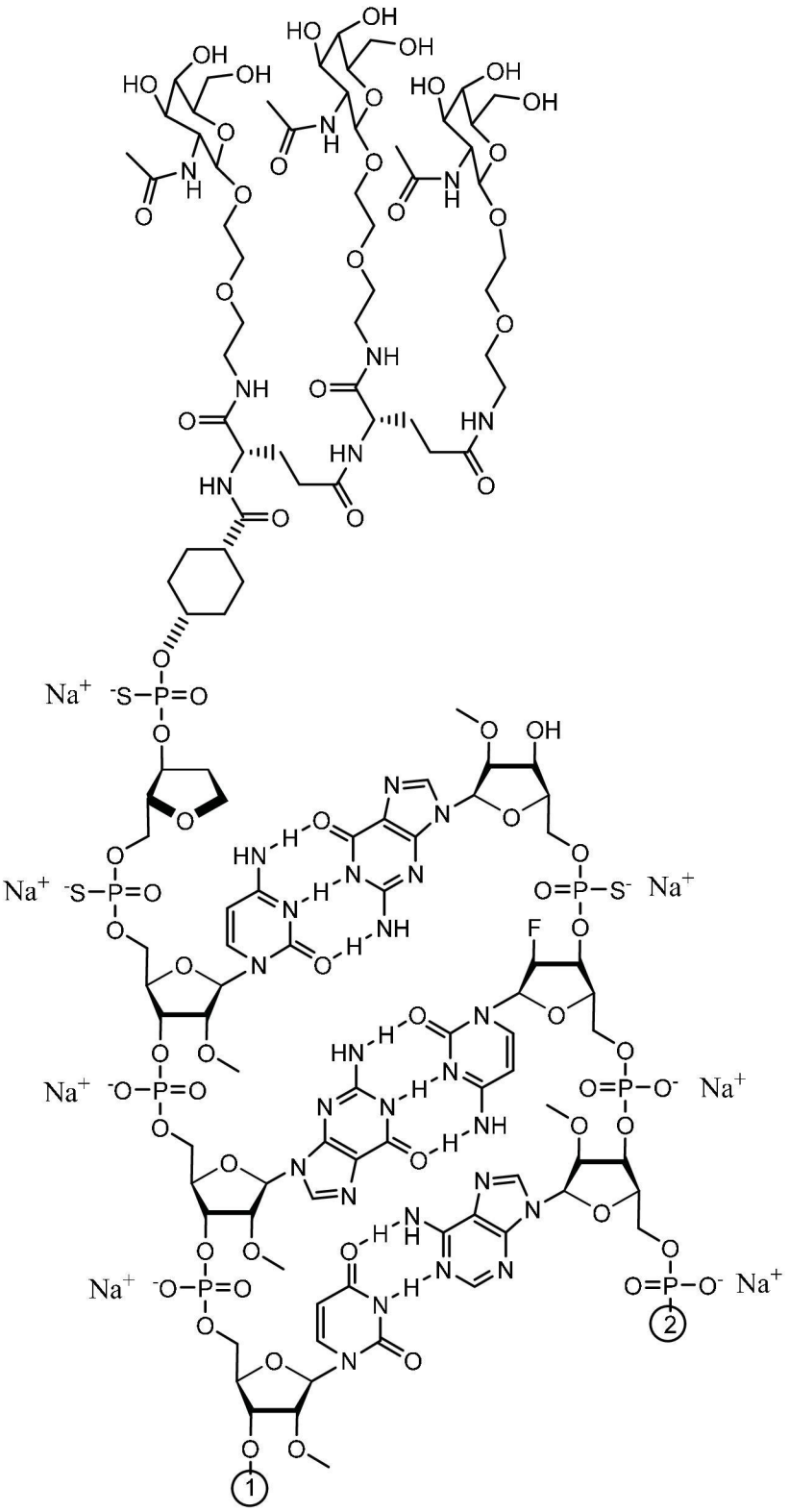
【圖6B】



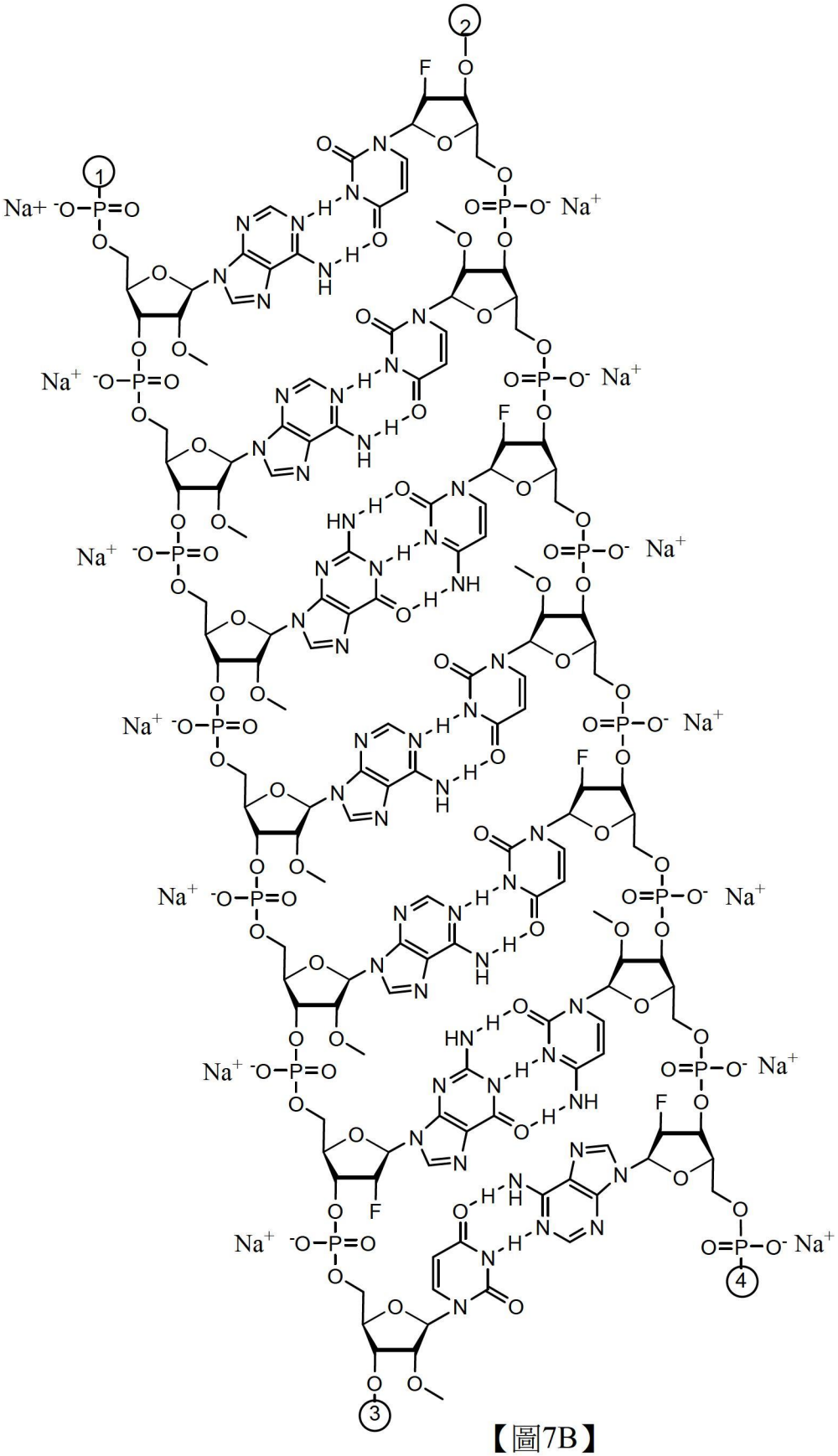
【圖6C】



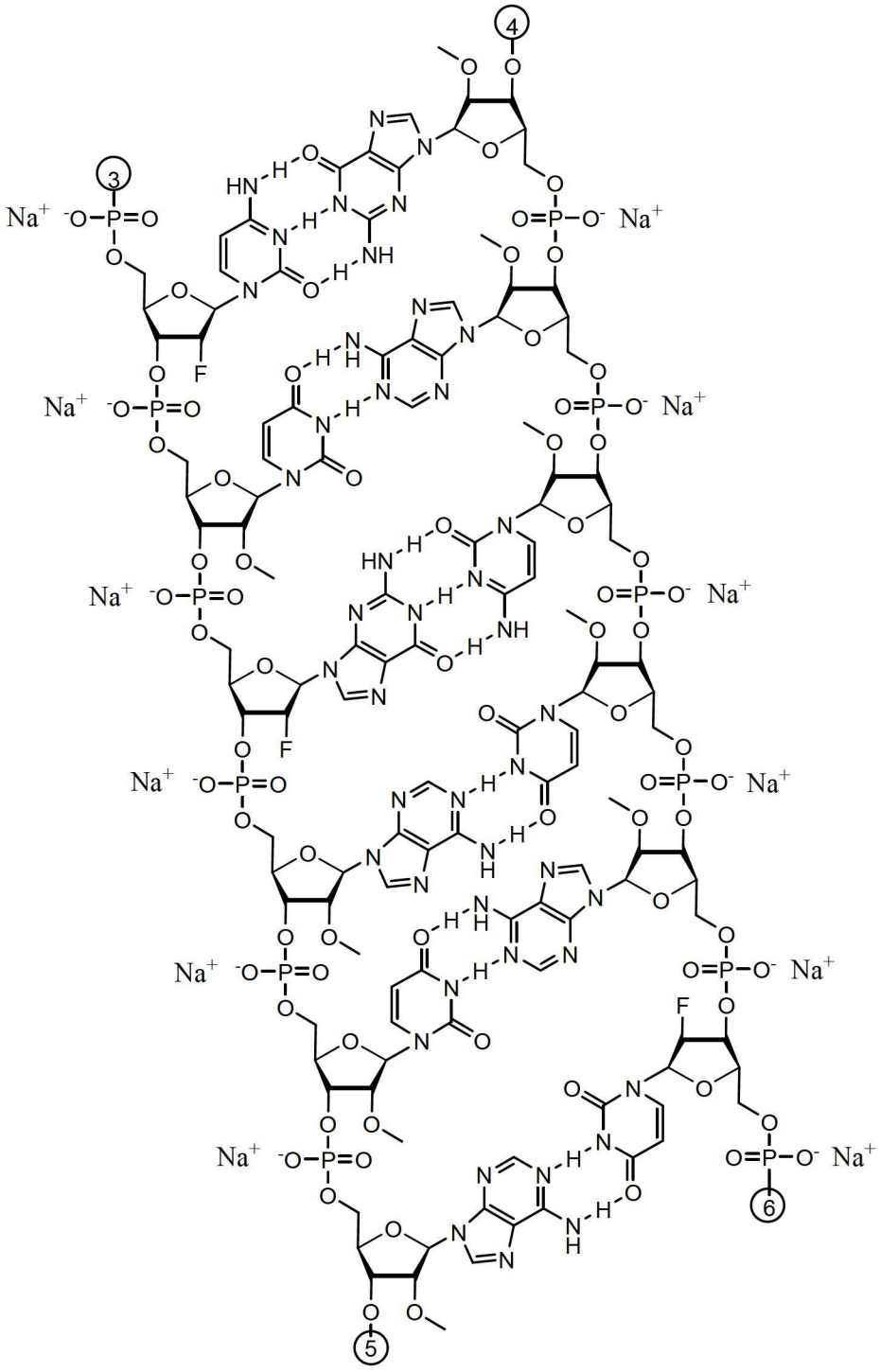
【圖6D】



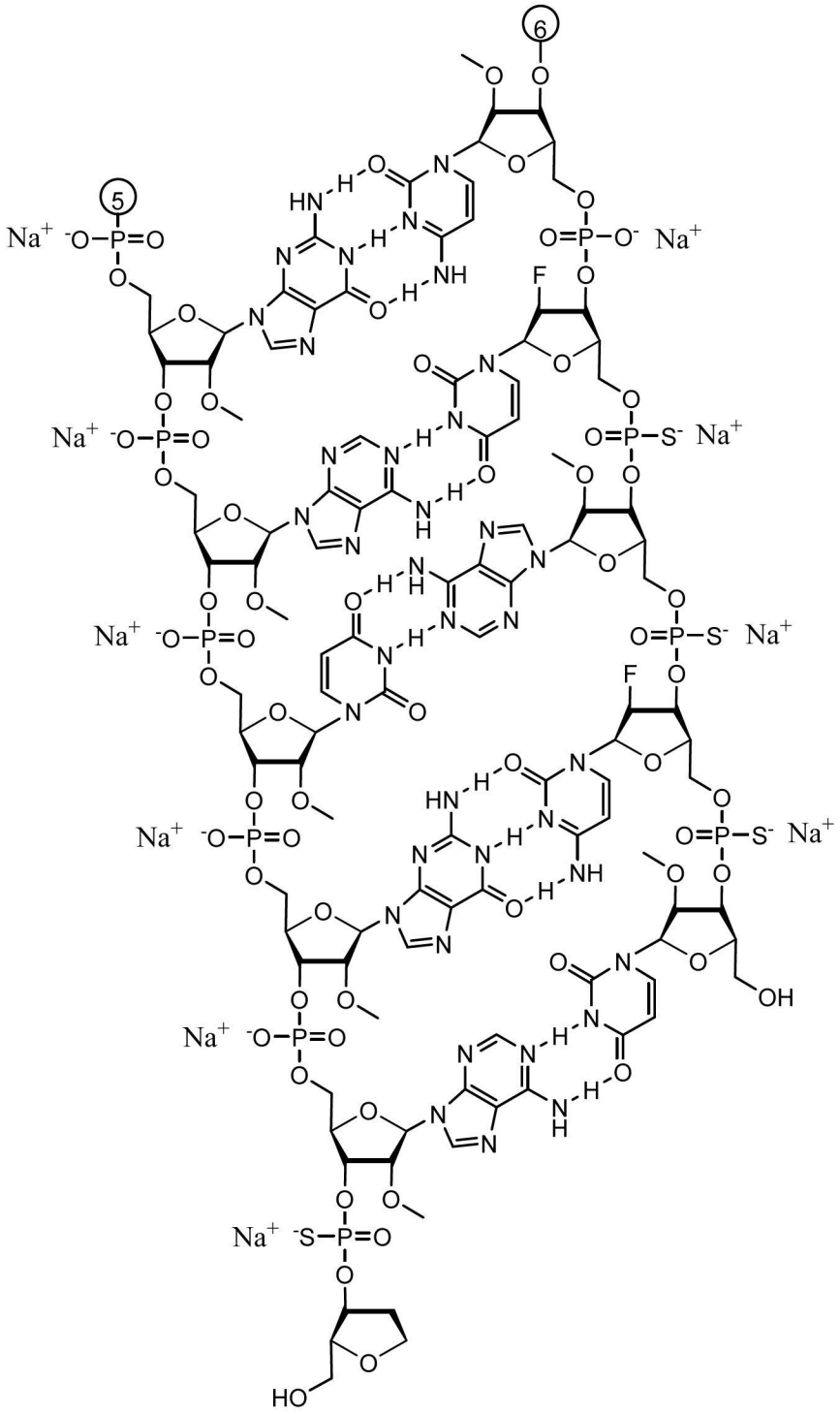
【圖7A】



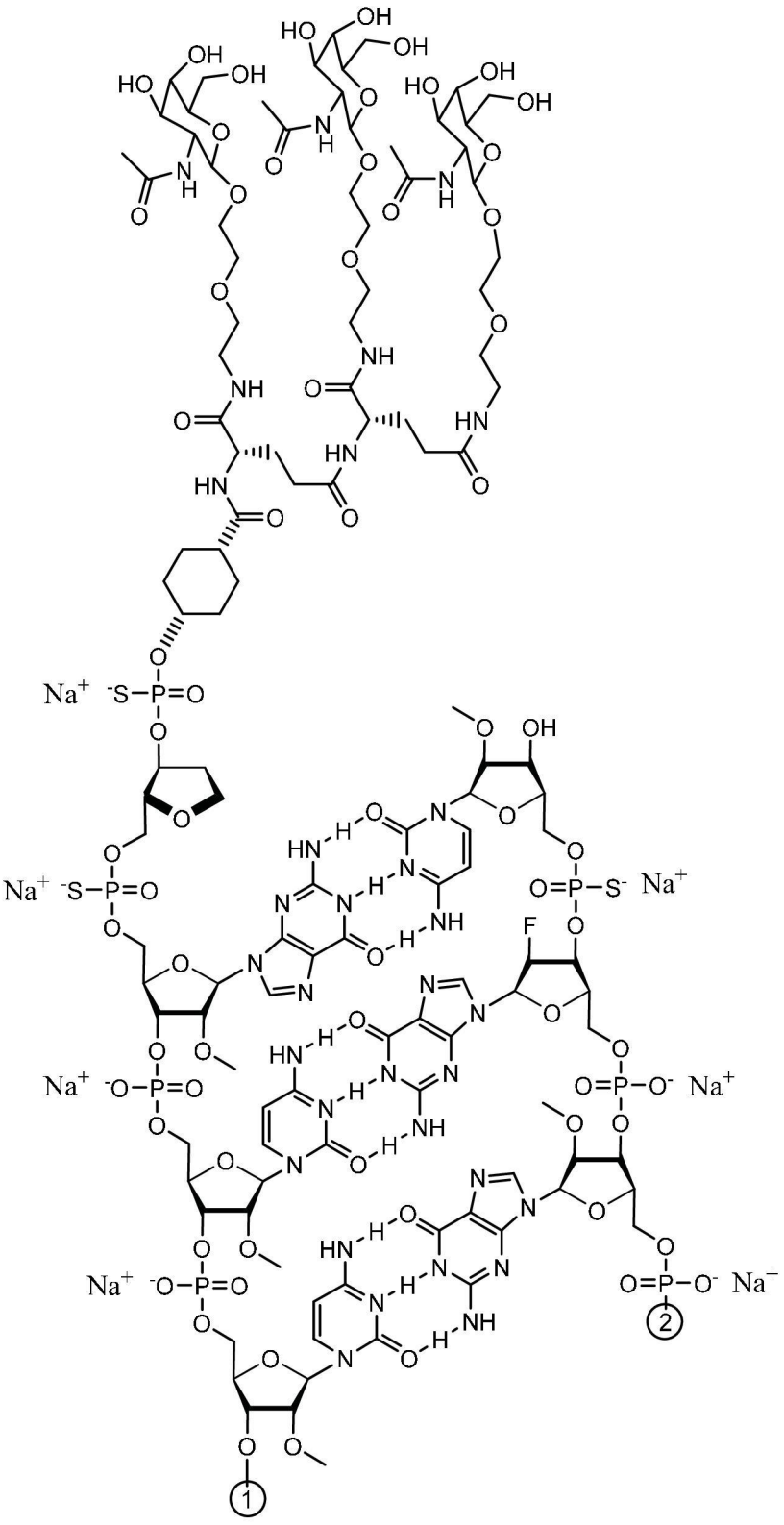
【圖7B】



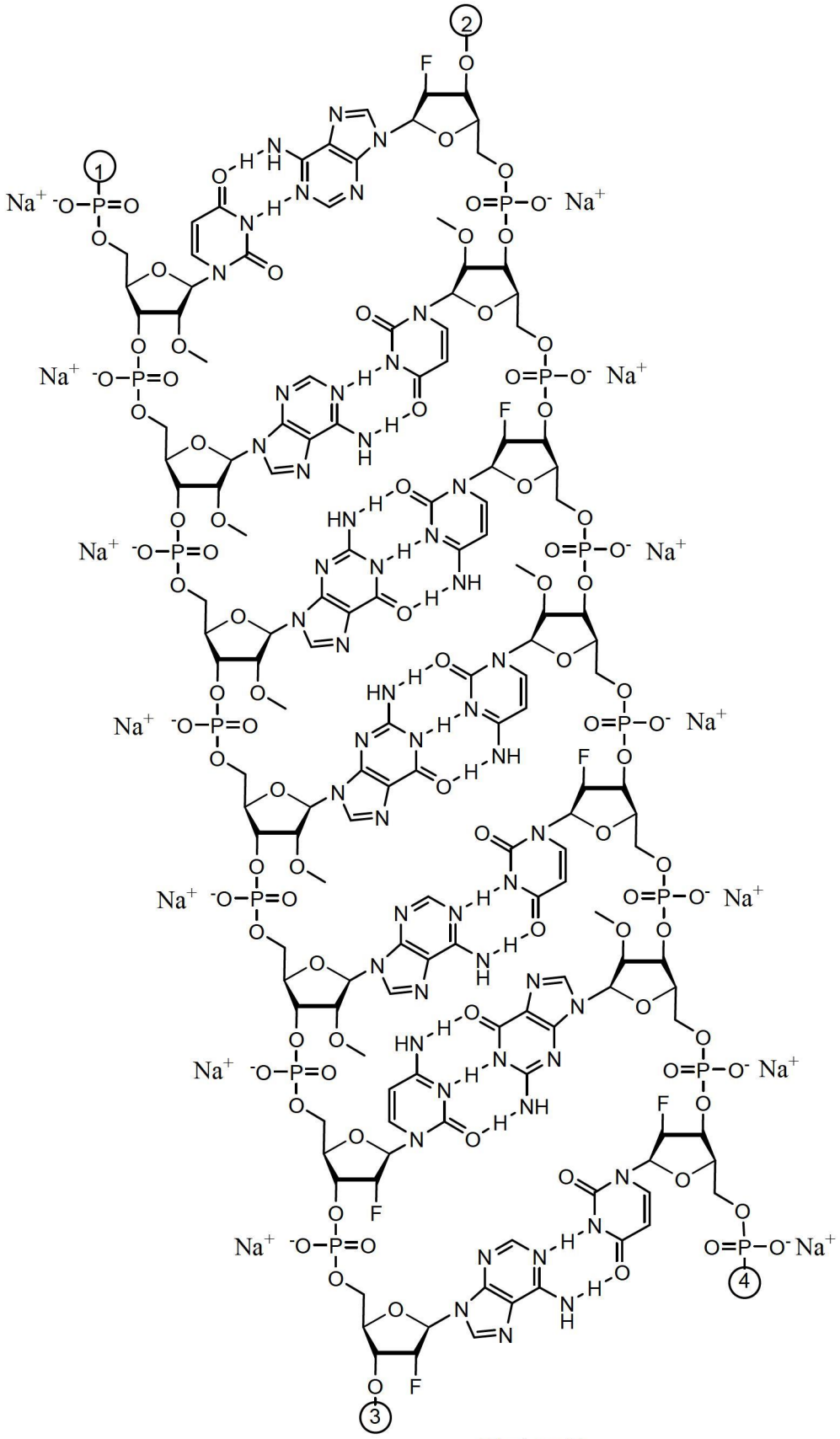
【圖7C】



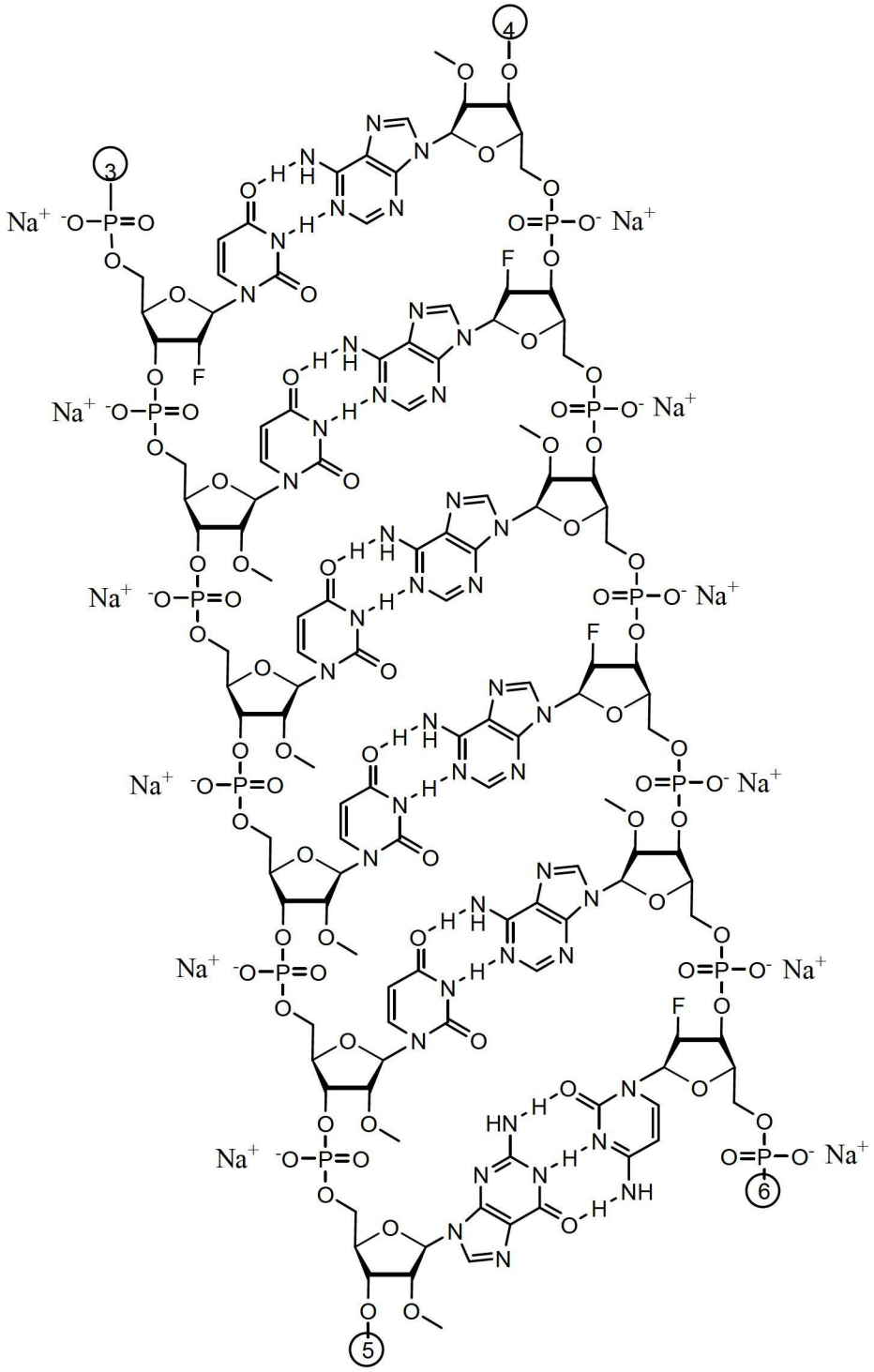
【圖7D】



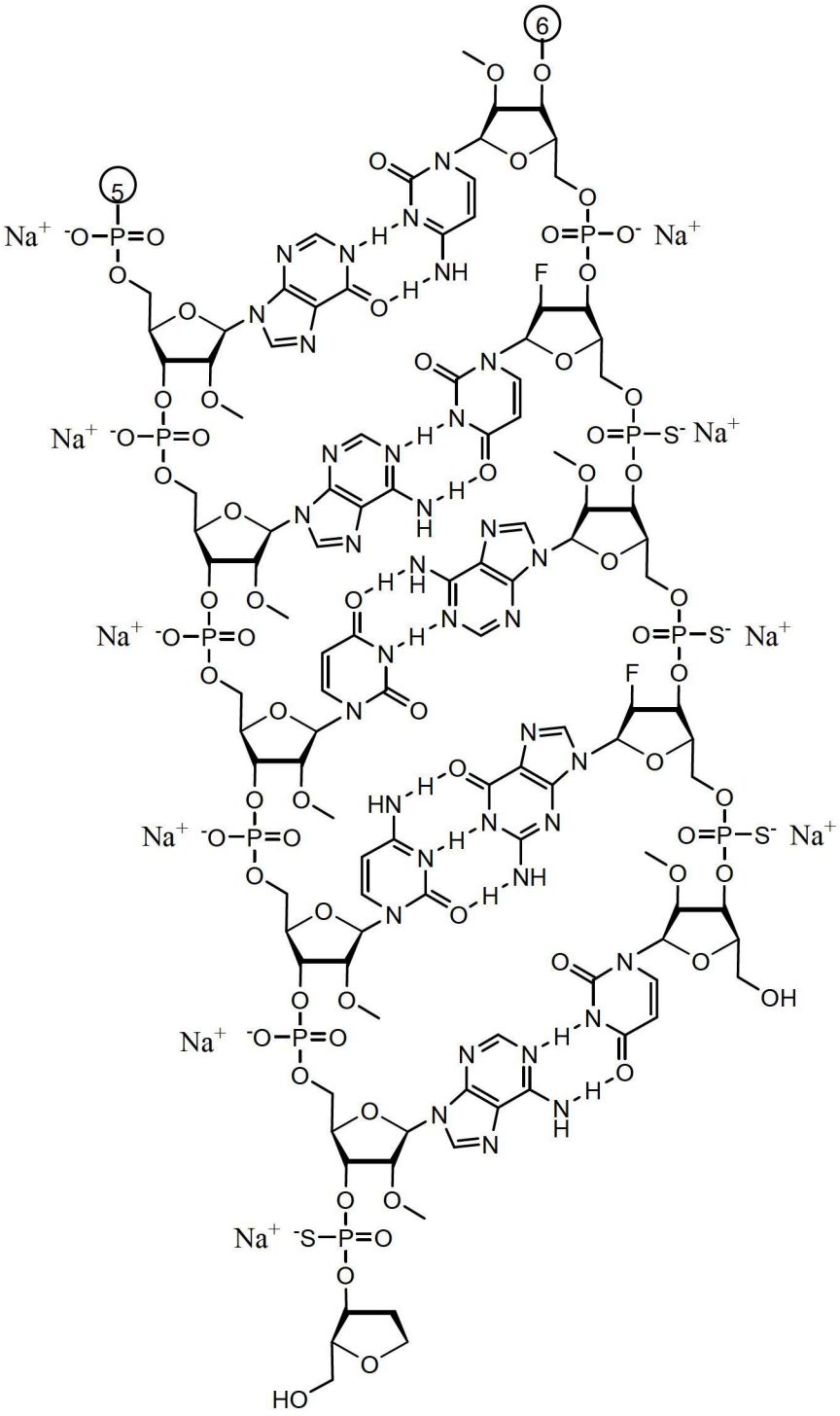
【圖8A】



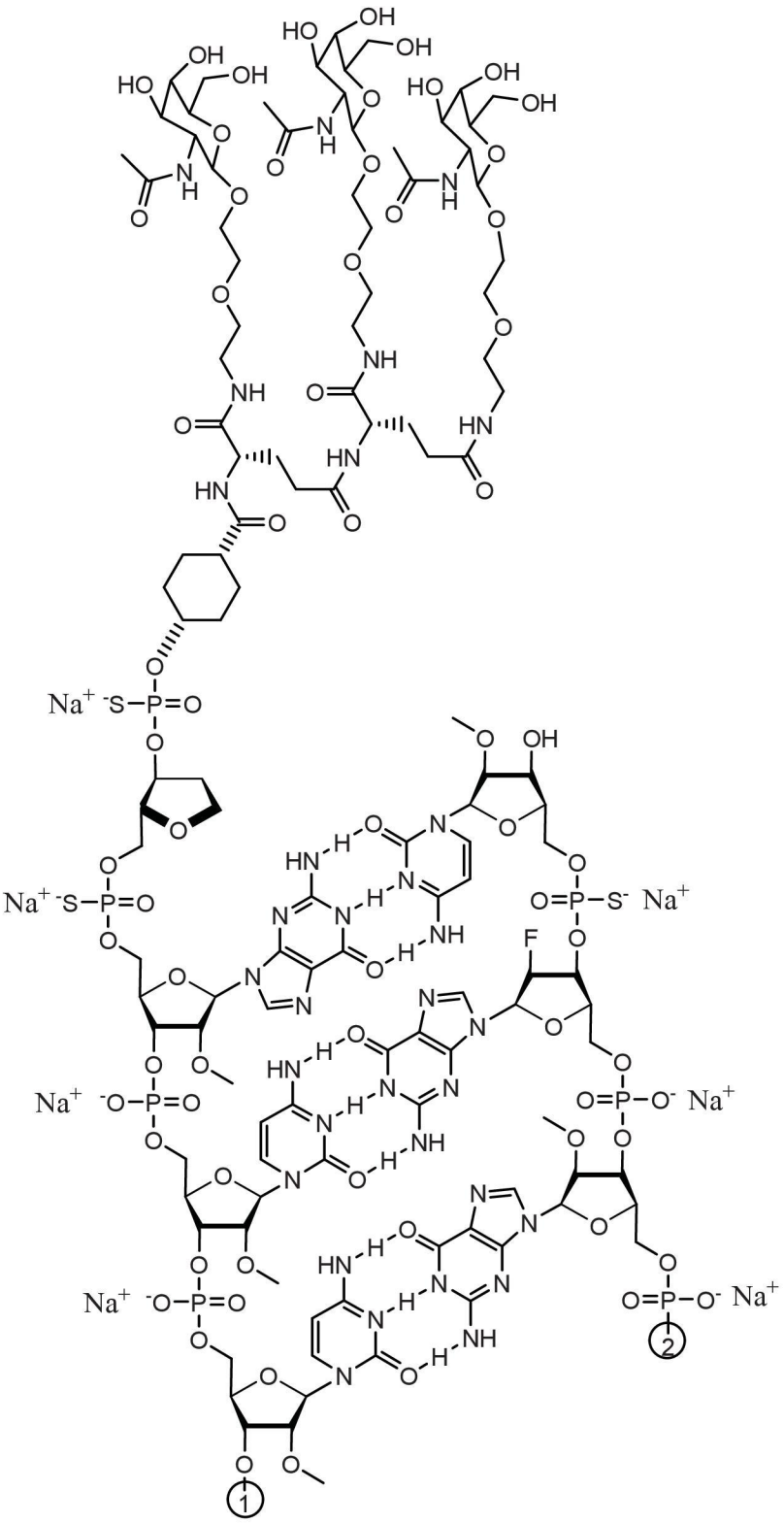
【圖8B】



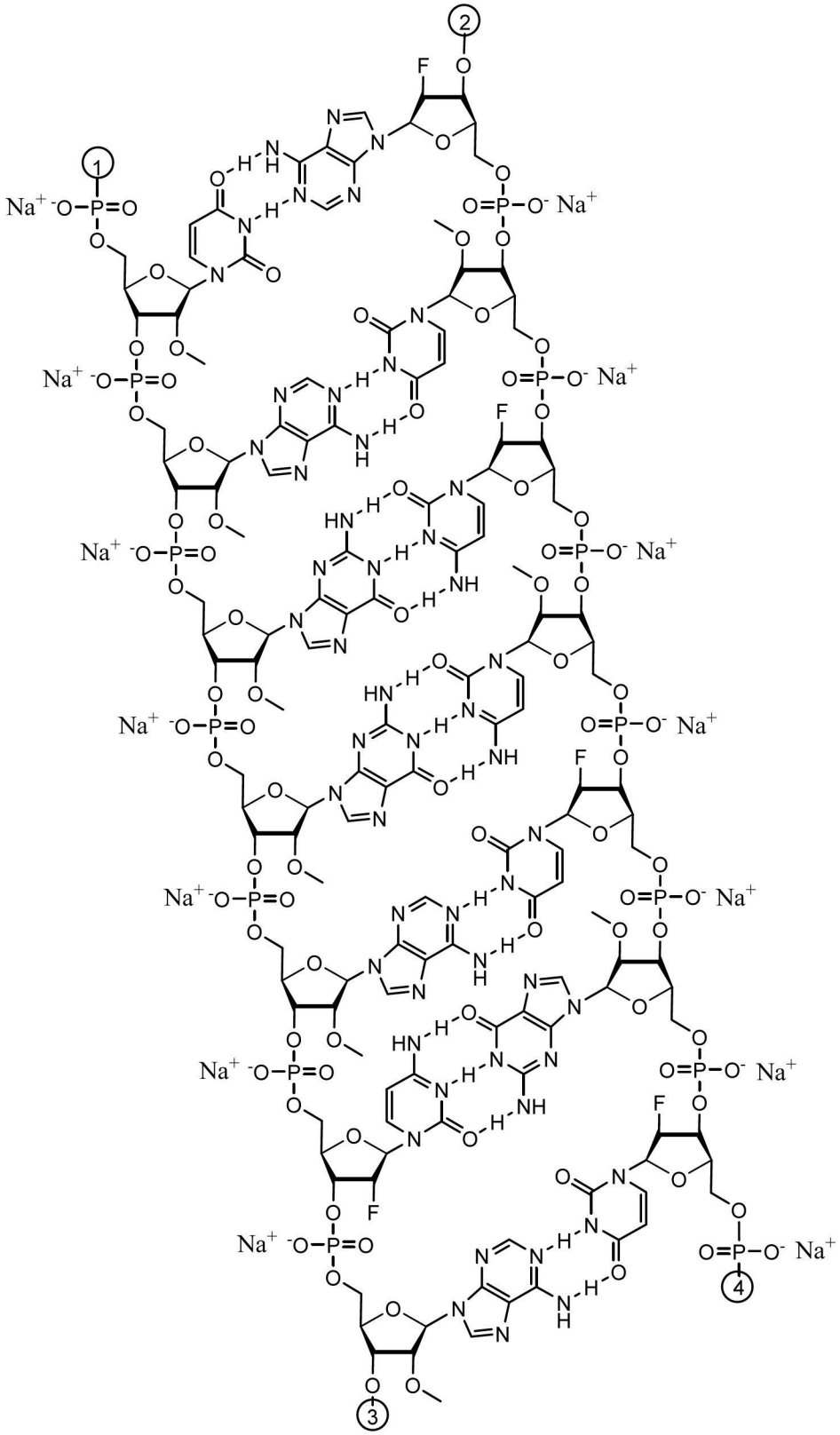
【圖8C】



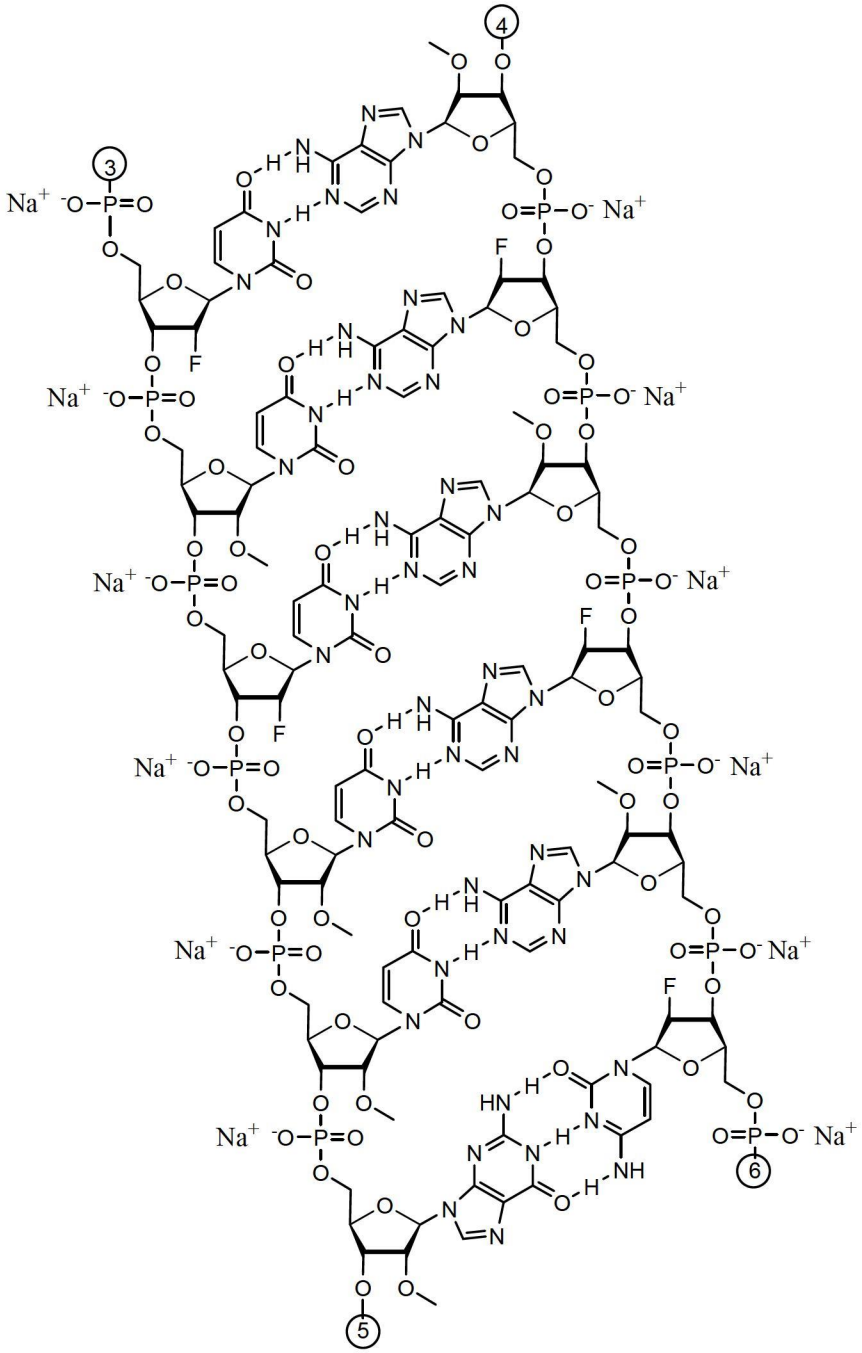
【圖8D】



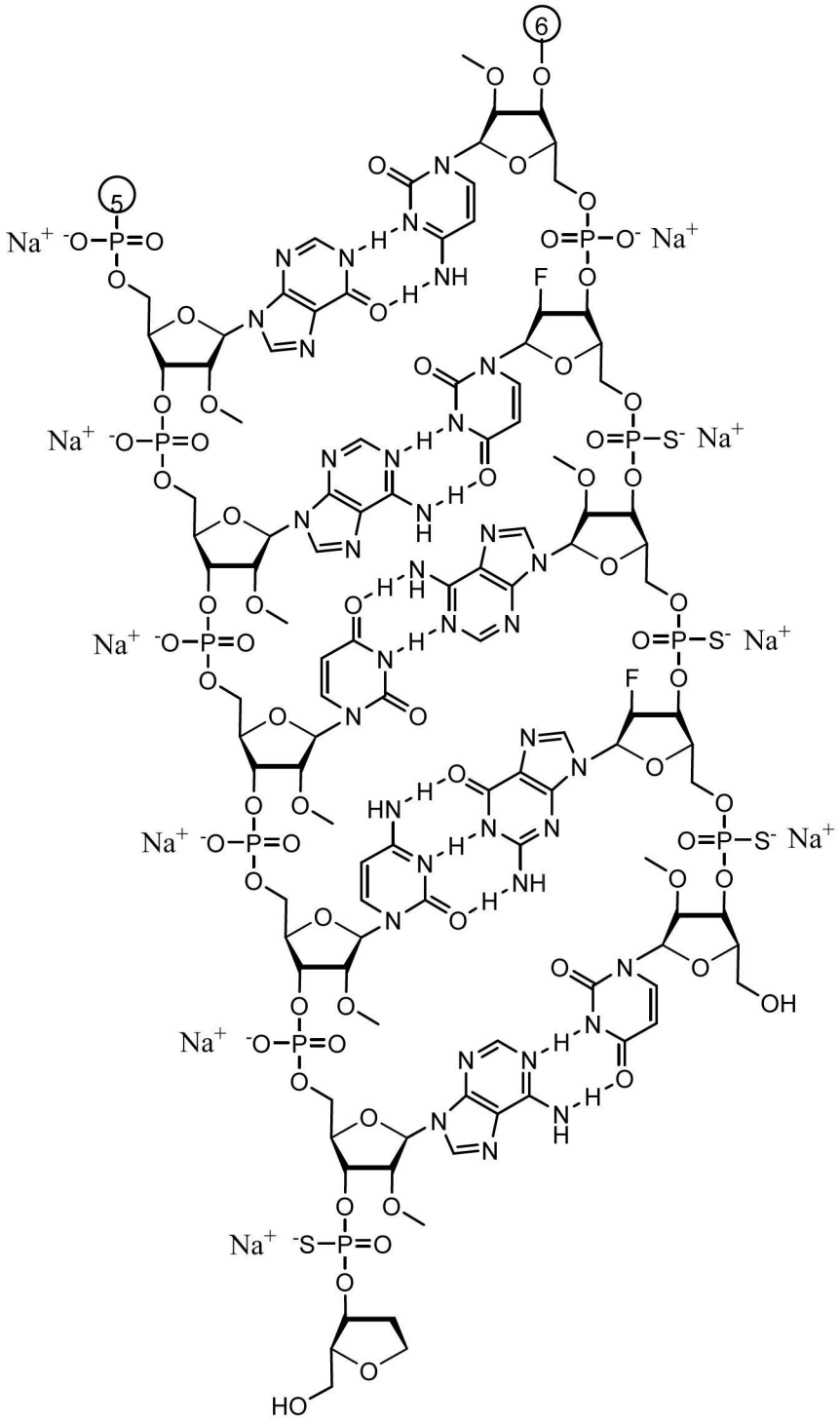
【圖9A】



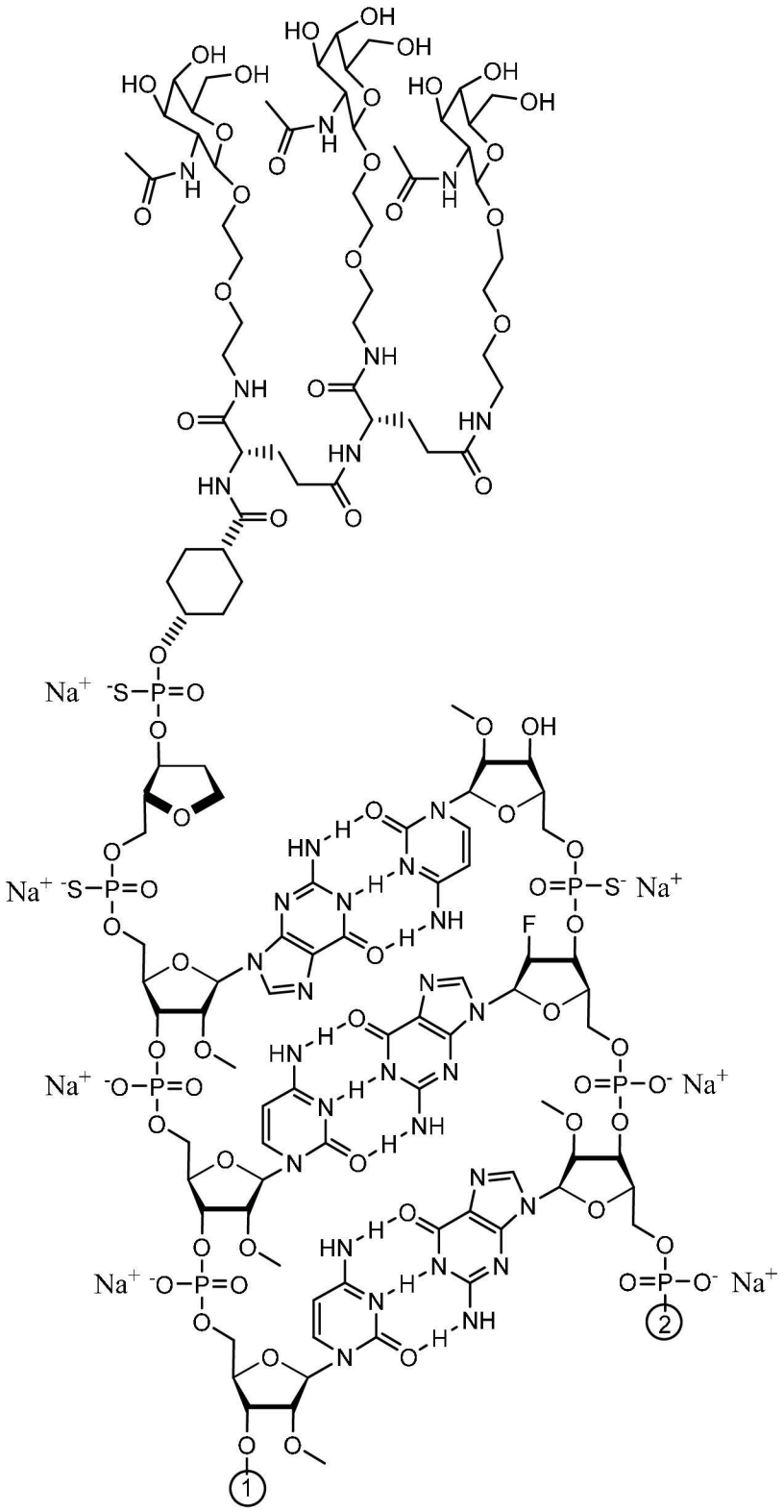
【圖9B】



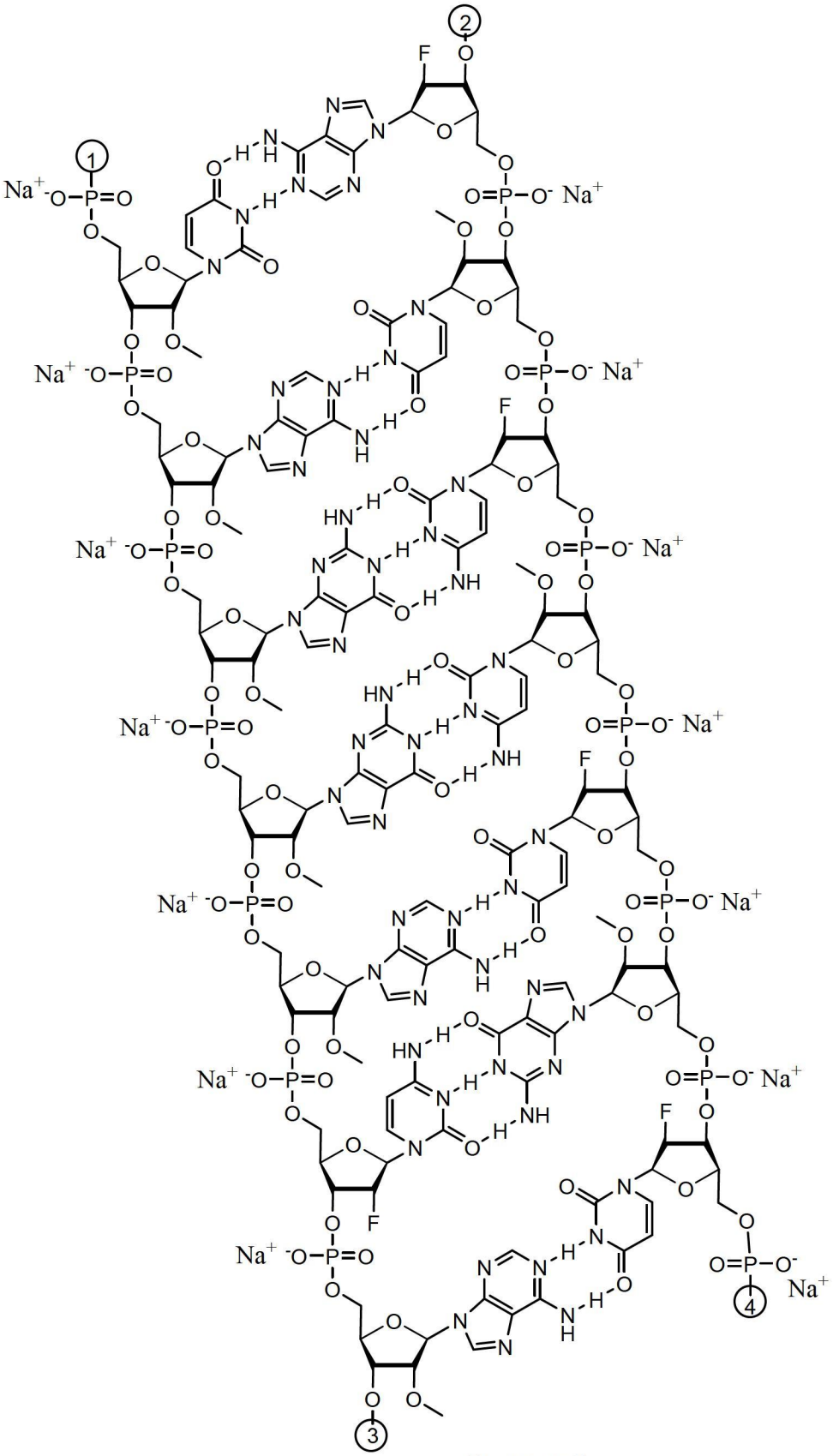
【圖9C】



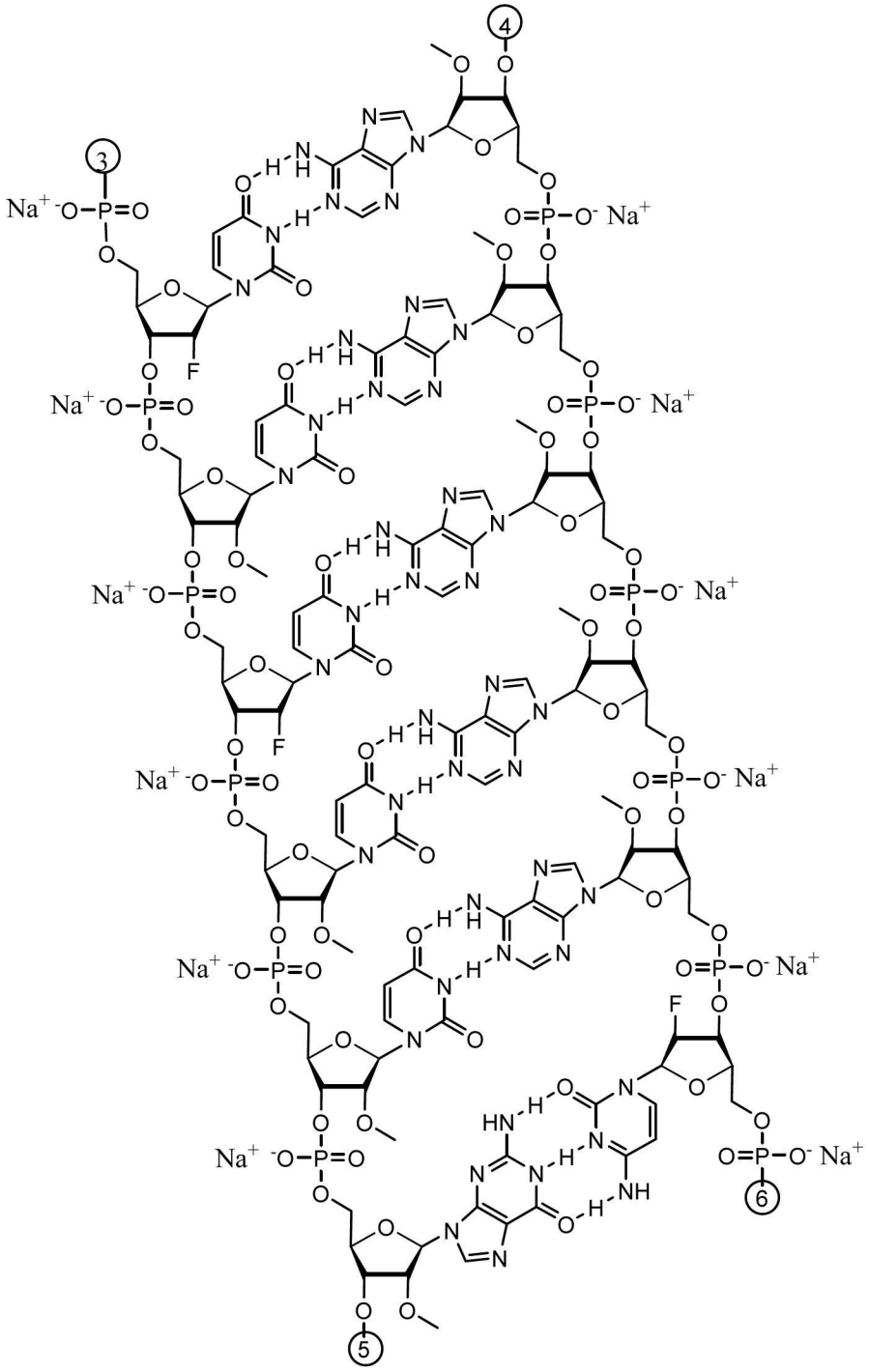
【圖9D】



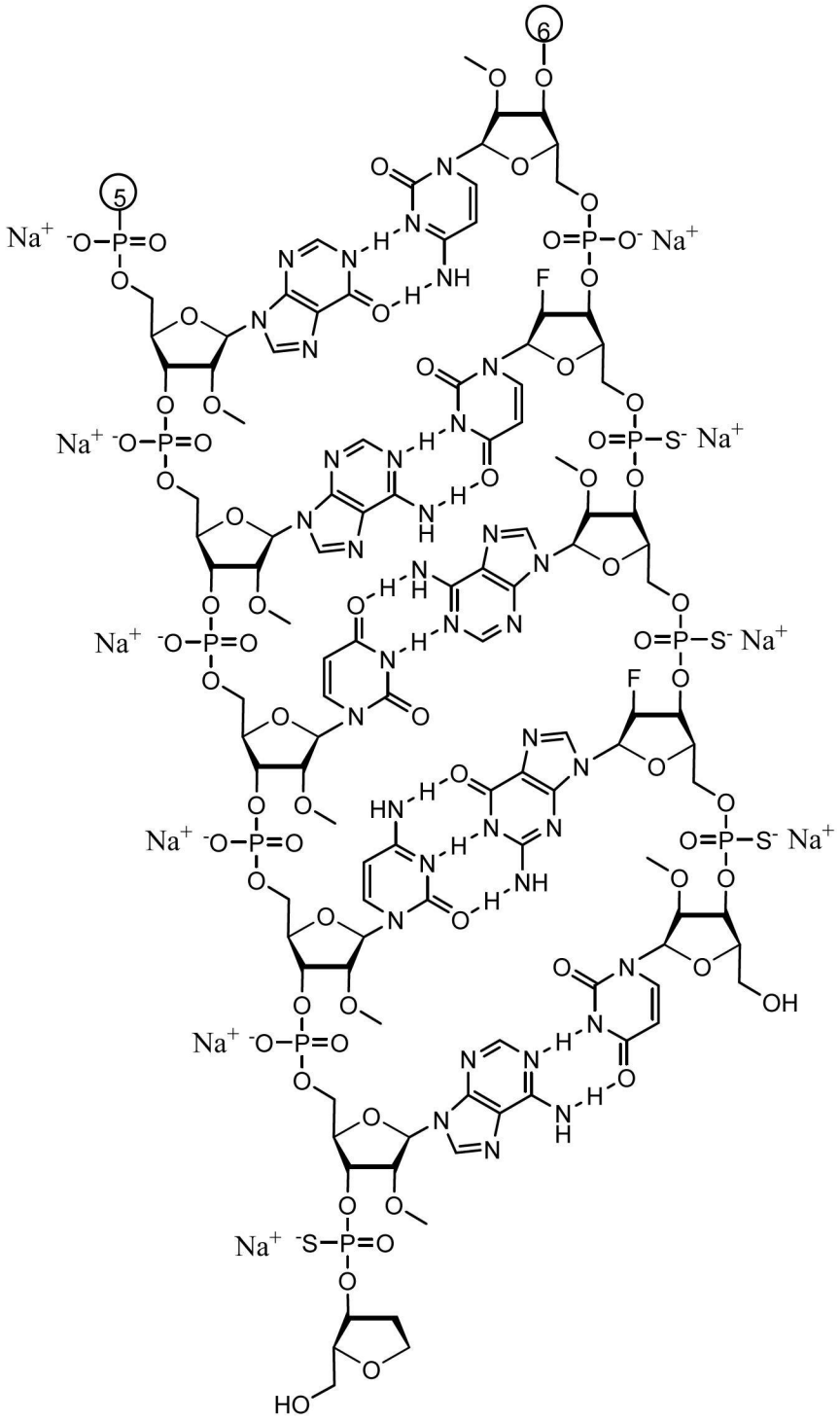
【圖10A】



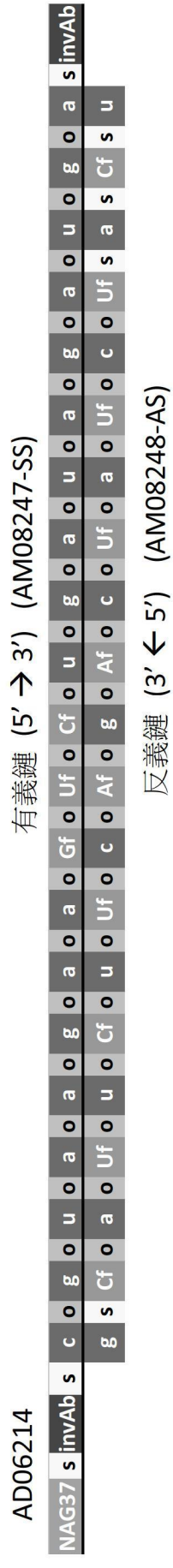
【圖10B】



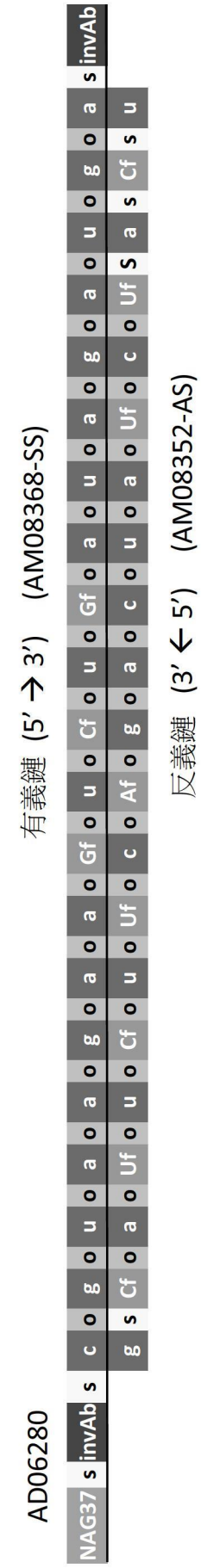
【圖10C】



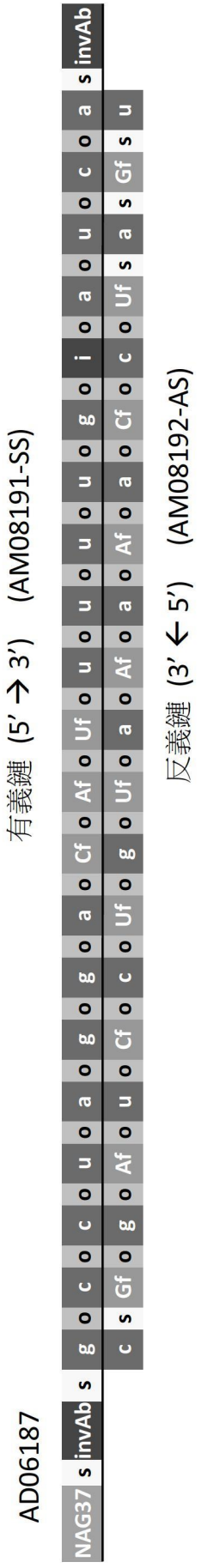
【圖10D】



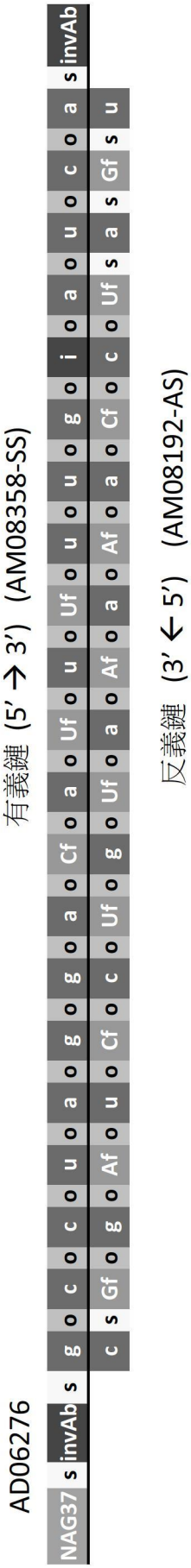
【圖11A】



【圖11B】



【圖11C】


AD06276
NAG37 s invAb s
有義鏈 (5′ → 3′) (AM08358-SS)
反義鏈 (3′ ← 5′) (AM08192-AS)

【圖11D】


AD06277
NAG37 s invAb s
有義鏈 (5′ → 3′) (AM08358-SS)
反義鏈 (3′ ← 5′) (AM08190-AS)

【圖11E】