(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0049834**

(51)[2020.01] **A61K 31/7105**; C12N 15/113; A61K 31/713

(13) **B**

(21) 1-2021-01474 (22) 18/09/2019
(86) PCT/US2019/051707 18/09/2019 (87) WO2020/061177 26/03/2020
(30) 62/733,320 19/09/2018 US; 62/773,707 30/11/2018 US; 62/890,220 22/08/2019 US
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/06/2021 399A
(73) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
177 East Colorado Boulevard, Suite 700, Pasadena, CA 91105, United States of America
(72) Zhen LI (US); Rui ZHU (US); Shawn A. MORALES (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TÁC NHÂN ARN CAN THIỆP ĐỂ ỨC CHẾ SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN HSD17B13, CHẾ PHẨM CHỨA TÁC NHÂN ARN CAN THIỆP NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN HSD17B13 TRONG CÁC TẾ BÀO IN VITRO

(21) 1-2021-01474

(57) Sáng chế đề xuất các tác nhân ARN can thiệp, ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, có khả năng ức chế biểu hiện gen 17β-hyđroxysteroit đehyđrogenaza typ 13 (HSD17B13 hay còn gọi là 17β-HSD13). Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp này và phương pháp *in vitro* nhằm để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các tác nhân ARN can thiệp (RNA interference - RNAi), ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, để ức chế sự biểu hiện của gen 17β-hyđroxysteroit đehyđrogenaza typ 13, các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp 17β-hyđroxysteroit đehyđrogenaza typ 13, và phương pháp sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein của giọt lipit từ gan 17β-hyđroxysteroit đehyđrogenaza typ 13 (thường được gọi là HSD17B13, 17β-HSD13, HSD17β13, 17beta-HSD13, 17beta-HSD typ 13, hoặc 17B-HSD13) là một thành viên của họ 17beta-hyđroxysteroit đehyđrogenaza (17β-HSD). Họ 17β-HSD bao gồm 14 enzym mà tham gia vào quá trình khử hoặc oxy hóa của các hormon giới tính, các axit béo, và các axit mật. Mức độ phân bố ở mô, định vị cận tế bào, và ưu tiên xúc tác khác nhau giữa các thành viên khác nhau thuộc họ này. Họ 17β-HSD thể hiện tính đặc hiệu cơ chất đa dạng, bao gồm các steroit, lipit, và các retinoit.

Protein 17β-HSD13 được phân bổ khắp nhiều loại mô trong cơ thể và mã hóa bởi gen HSD17B13 (được gọi theo cách khác là gen 17β-HSD13). Đã biết rằng mức độ biểu hiện cao nhất được thấy ở tế bào gan ở gan, trong khi nồng độ thấp có thể được phát hiện ở buồng trứng, tủy xương, thận, não, phổi, cơ xương, bàng quang, và tinh hoàn. Chức năng của 17β-HSD13 chưa được hiểu rõ hoàn toàn, tuy nhiên, đã thấy rằng một vài trong số các thành viên thuộc họ 17β-HSD, bao gồm 17β-HSD-4, -7, -10, và -12, tham gia vào quá trình chuyển hóa hyđrat cacbon và axit béo. Điều này gợi ý rằng 17β-HSD13 còn có thể đóng vai trò trong các chu trình chuyển hóa lipit. Đã có thông báo rằng sự điều chỉnh tăng 17β-HSD13 ở gan đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân

mắc gan nhiễm mỡ, mà hỗ trợ vai trò của enzym này trong sinh bệnh học của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD).

Trước đây, Wen Su và các đồng tác giả đã xác định 17β-HSD13 là protein liên kết với giọt nhỏ lipit (lipid droplet - LD) ở bệnh nhân NAFLD, và đã thông báo rằng 17β-HSD13 là một trong số các protein LD đã được biểu hiện nhiều nhất định vị một cách đặc trưng trên bề mặt của LD. (Wen Su *et al.*, *Comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty live disease,* 111 *PNAS* 11437-11442 (2014)). Ngoài ra, còn phát hiện được rằng nồng độ của 17β-HSD13 đã được điều chỉnh tăng ở gan của các bệnh nhân và chuột nhắt mắc NAFLD. Hiện tượng biểu hiện quá mức dẫn đến hiện tượng tăng số lượng và kích cỡ của LD, trong khi việc làm câm gen của HSD17B13 làm suy yếu sự hình thành LD cảm ứng bởi axit oleic ở các tế bào gan được nuôi cấy. Đã thấy rằng hiện tượng biểu hiện quá mức protein 17β-HSD13 ở gan của chuột nhắt C57BL/6 làm tăng đáng kể mức độ tạo mỡ và hàm lượng triglyxerit (TG) ở gan, dẫn đến kiểu hình gan mỡ.

Bằng chứng bổ sung ám chỉ sự biểu hiện gen HSD17B13 ở sinh bệnh học của NAFLD và bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) được cung cấp trong tài liệu: N.S. Abul-Husn et. al., *A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease*, 378 *N. Eng. J. Med.* 1096-1106 (2018). Nhóm này thực hiện thử nghiệm liên kết hệ gen rộng rãi, mà biểu lộ biến thể ghép nối (rs72613567:TA) ở HSD17B13 mà liên quan đến lượng giảm của alanin amino transferaza (ALT) và aspartat amino transferaza (AST), biểu thị tổn thương và viêm gan ít hơn ở các bệnh nhân mắc gan mỡ. Biến thể ghép nối sản sinh protein cụt mất chức năng, cho thấy rằng HSD17B13 thường tạo ra sản phẩm mà có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự hư hại tế bào gan.

NAFLD là mối quan tâm chính về sức khỏe trên toàn thế giới. NAFLD là thuật ngữ bao trùm nhiều tình trạng ở gan dao động về mức độ nghiêm trọng của tổn thương và chứng xơ hóa tạo thành. Trong số các tình trạng này, chỉ riêng chứng gan nhiễm mỡ (gan mỡ) thường được gọi là NAFL, và NASH thường được xác định là quy trình nghiêm trọng hơn có viêm và tổn thương tế bào gan (bệnh viêm gan nhiễm mỡ). Nói chung, NASH kèm theo chứng xơ hóa, mà thường tiến triển thành bệnh xơ gan. Các

bệnh nhân chỉ mắc NAFL có nguy cơ thấp hơn về hệ quả bất lợi, trong khi sự có mặt của NASH làm tăng nguy cơ các hệ quả liên quan đến gan và không liên quan đến gan. Các hệ quả bất lợi ở gan liên quan đến NASH bao gồm suy gan, bệnh xơ gan, và ung thư biểu mô tế bào gan. Các hệ quả bất lợi không liên quan đến gan thường liên quan đến mức tăng bệnh tim mạch và tỷ lệ ác tính.

Trên toàn cầu, mức độ phổ biến của NAFLD được dự tính khoảng ~25%. Ở Mỹ, số lượng ca NAFLD được dự đoán tăng từ 83,1 triệu trong năm 2015 (~25% dân số) đến 100,9 triệu vào năm 2030. NASH được cho là tạo nên tỷ phần tăng của các ca này, tăng từ 20% đến 27% số người lớn mắc NAFLD. Mức độ phổ biến gia tăng của bệnh này chắc chắn sẽ dẫn đến gánh nặng tài chính cao hơn, và sẽ kèm theo cả số lượng gia tăng bệnh nhân mắc bệnh gan giai đoạn cuối cần cấy ghép gan và mức tăng đột biến về ung thư biểu mô tế bào gan. So với tỷ lệ mắc các bệnh gan khác, tỷ lệ phần trăm cao (~35% đến 50%) các ca ung thư biểu mô tế bào gan mà nảy sinh ở NASH xuất hiện trước khi các bệnh nhân bị xơ gan và việc sàng lọc ung thư được thực hiện đều đặn. Điều này thường dẫn đến các loại u mà là lớn hơn và khó chữa trị hơn so với các căn bệnh khác.

Bệnh gan liên quan đến rượu (ARLD) cũng là phổ biến trên toàn thế giới và chỉ bệnh gan diễn tiến bị gây ra bởi sử dụng rượu quá nhiều kéo dài. Nhiều trạng thái bệnh khác của ARLD tồn tại và bao gồm gan mỡ do rượu (nhiễm mỡ do rượu), bệnh viêm gan do rượu, và bệnh xơ gan.

Hiện nay, chưa có dược chất nào được cấp phép sử dụng để điều trị NASH hoặc các bệnh khác và các tình trạng bệnh lý khác mà thuộc nhóm NAFLD hoặc ARLD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các giải pháp kỹ thuật cho các vấn đề tồn đọng nêu trên. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất tác nhân ARN can thiệp, chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp và phương pháp *in vitro* ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13. Cần có các tác nhân ARN can thiệp (ARNi) mới đặc hiệu với gen HSD17B13 (trong bản mô tả này còn được gọi là tác nhân ARN can thiệp, tác nhân khơi mào ARN can thiệp, hoặc tác nhân khơi mào), ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, mà cũng có thể ức chế một cách chọn lọc và hữu hiệu sự biểu hiện của gen

HSD17B13. Ngoài ra, cần có chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp mới đặc hiệu với HSD17B13 để điều trị các bệnh như NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong số nhiều bệnh khác.

Nói chung, bản mô tả này bộc lộ các tác nhân ARN can thiệp mới đặc hiệu với gen HSD17B13, các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, và các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 *in vitro* và/hoặc *in vivo* bằng cách sử dụng các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 và các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể làm giảm, ức chế, hoặc làm câm một cách chọn lọc và hữu hiệu sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở đối tượng, ví dụ, đối tượng là người hoặc đối tượng là động vật.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ có thể được dùng trong các phương pháp điều trị chữa (kể cả điều trị nhằm mục đích dự phòng và điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa) các triệu chứng và các bệnh liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan. Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm việc dùng một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 cho đối tượng, ví dụ, đối tượng người hoặc đối tượng động vật, bằng cách áp dụng các phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như tiêm dưới da hoặc dùng qua đường tĩnh mạch.

Theo một khía cạnh, bản mô tả này bộc lộ các tác nhân ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, trong đó tác nhân ARN can thiệp bao gồm sợi có nghĩa (còn được gọi là sợi chờ) và sợi đối nghĩa (còn được gọi là sợi dẫn). Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể một phần, hầu như, hoặc hoàn toàn bổ trợ cho nhau. Chiều dài của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này, mỗi sợi có thể có chiều dài gồm 16 đến 49 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài từ 17 đến 26 nucleotit. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể có chiều dài giống nhau hoặc chiều dài khác nhau. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài từ 21 đến 26 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài từ 21 đến 24 nucleotit. Theo một số phương án, cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đều có chiều dài

21 nucleotit. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 nucleotit. Theo một số phương án, các sợi có nghĩa độc lập có chiều dài 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, hoặc 49 nucleotit. Các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này, sau khi phân phối đến tế bào biểu hiện HSD17B13, ức chế sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen HSD17B13 *in vivo* hoặc *in vitro*.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này hướng đích đến gen HSD17B13 của người (ví dụ, xem SEQ ID NO:1). Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này hướng đích đến một phần của gen HSD17B13 có trình tự của trình tự bất kỳ đã bộc lộ trong bảng 1.

Các ví dụ về sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà có thể được đưa vào ở các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4. Các ví dụ về các phức kép của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thể hiện trong bảng 5, và các cấu trúc hóa học và các giản đồ của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 nhất định mà được thể hiện được liên kết với các phối tử hướng đích mà bao gồm N-axetyl-galactosamin, được thể hiện trên các hình 1A đến 10D và các hình 11A đến 11E. Các ví dụ về các trình tự duỗi lõi gồm 19 nucleotit mà gồm hoặc được bao gồm ở sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này, được thể hiện trong bảng 2.

Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp phân phối tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đến tế bào gan ở đối tượng, như động vật có vú, *in vivo*. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm để dùng trong các phương pháp này.

Một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể được phân phối đến tế bào hoặc mô đích bằng cách áp dụng công nghệ phân phối oligonucleotit bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được phân phối đến tế bào hoặc mô đích bằng cách liên kết hoặc tiếp hợp cộng hóa trị tác nhân ARN can thiệp với nhóm hướng đích, như thụ thể phối tử

asialoglycoprotein (tức là phối tử mà bao gồm hợp chất có ái lực với thụ thể asialoglycoprotein, mà được biểu hiện nhiều ở tế bào gan ở gan). Theo một số phương án, phối tử thụ thể asialoglycoprotein bao gồm, chỉ bao gồm, hoặc chủ yếu gồm, galactoza hoặc cụm dẫn xuất từ galactoza. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được liên kết với nhóm hướng đích hoặc phối tử hướng đích mà chứa chất dẫn xuất galactoza của N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza gồm hoặc chỉ bao gồm trime N-axetyl-galactosamin hoặc tetrame N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này mà được tiếp hợp với các nhóm hướng đích hoặc các phối tử hướng đích mà bao gồm N-axetyl-galactosamin được nội bộ hóa một cách chọn lọc bởi các tế bào ở gan, và đặc biệt là các tế bào gan, thông qua quá trình nội nhập bào qua trung gian thụ thể hoặc theo cách khác.

Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết với đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa.

Các ví dụ về các phối tử hướng đích và các nhóm hướng đích hữu ích để phân phối các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này đến các tế bào gan được bộc lộ, ví dụ, trong các công bố đơn quốc tế số WO2018/044350 và WO2017/156012, mà được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được liên kết với một hoặc nhiều phối tử hướng đích có cấu trúc của (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, từng cấu trúc là như được xác định trong bản mô tả này ở bảng 6.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được liên kết với phối tử hướng đích mà chứa ba gốc N-axetyl-

galactosamin ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, khi phối tử hướng đích có cấu trúc của (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, từng cấu trúc là như được xác định trong bản mô tả này ở bảng 6.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các chế phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà có cấu trúc phức kép được bộc lộ trong bảng 5.

Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng hoặc tế bào của đối tượng lượng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, và trong đó sợi đối nghĩa bao gồm trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, trong đó phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng hoặc cho tế bào lượng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, và trong đó sợi có nghĩa bao gồm trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa nucleotit trong bảng 2 hoặc bảng 4. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở tế bào hoặc đối tượng, trong đó phương pháp bao gồm việc dùng cho tế bào hoặc đối tượng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có sợi có nghĩa chứa trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 4, và sợi đối nghĩa chứa trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 3. Các chế phẩm để dùng trong các phương pháp này cũng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả điều trị ngăn ngừa hoặc điều trị dự phòng) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi NAFLD,

NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả điều trị mang tính ngăn ngừa) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có sợi có nghĩa chứa trình tự của trình bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm để dùng trong các phương pháp này.

Theo một số phương án, các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đến tế bào ở gan, đặc biệt là các tế bào gan, *in vivo*, được bộc lộ, các chế phẩm chứa: tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được liên kết hoặc được tiếp hợp với nhóm hướng đích. Theo một số phương án, nhóm hướng đích là N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCAUCU-AUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCAUCUA-UCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3), trong đó SEQ ID NO:3 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′)

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ, việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 11A đến 11E thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ, việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 11A đến 11E thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGAUCC-AAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6), trong đó SEQ ID NO:6 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsas-UfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ, việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 11A đến 11E thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsas-UfcCfaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ, việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 11A đến 11E thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat, và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là bổ trợ đáng kể cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCAUCU-AUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3) và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (SEQ ID NO:8), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGAUCC-AAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6) và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11), trong đó I thể hiện nucleotit inosin (hypoxanthin). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (SEQ ID NO:11), trong đó I thể hiện nucleotit inosin (hypoxanthin), và trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9), và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3’ và ở đầu tận cùng 5’ của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5’, trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10), trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10), và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3’ và ở đầu tận cùng 5’ của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5’, trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12), trong đó a, c, g, i, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, inosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12), và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3’ và ở đầu tận cùng 5’ của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5’, trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13), trong đó a, c, g, i, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, inosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13), và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3’ và ở đầu tận cùng 5’ của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5’, trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13), trong đó a, c, g, i, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, inosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7), và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13), và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3’ và ở đầu tận cùng 5’ của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên

kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6);
trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; và trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6);
trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến; và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3' và ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3); hoặc

UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6);
trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến; và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3' và ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin; và trong đó trình tự của sợi đối nghĩa tương ứng nằm ở vị trí 1 đến 21 của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa, trong đó sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa các trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các cặp trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3) và CGUAAGAAGUCUGAU-AGAUGA (SEQ ID NO:8); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6) và GCCUAGGACAUUUUU-GIAUCA (SEQ ID NO:11), trong đó I thể hiện nucleotit inosin (hypoxanthin);
trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa, trong đó sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa các trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các cặp trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

UCAUCUAUCAGACUUCUUACG (SEQ ID NO:3) và CGUAAGAAGUCUGAU-AGAUGA (SEQ ID NO:8); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (SEQ ID NO:6) và GCCUAGGACAUUUUU-GIAUCA (SEQ ID NO:11), trong đó I thể hiện nucleotit inosin (hypoxanthin);
trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến; và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3' và ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit,

và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2);

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4);

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5);

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7);

trong đó a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; s thể hiện liên kết phosphorothioat; và trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; và trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2);

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4);

usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5);

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7);

trong đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên sợi có nghĩa các nucleotit đã được cải biến; trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến; và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3' và ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử

hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa các trình tự nucleotit được cải biến mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các cặp trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2) và
cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9);
usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4) và
cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10);
usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5) và
gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12);
usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5) và
gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13); hoặc
usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7) và
gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13);
trong đó a, c, g, i, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, inosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; và s thể hiện liên kết phosphorothioat.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà chỉ bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa một trong số các cặp trình tự nucleotit (5′ → 3′) dưới đây:

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:2) và
cguaagaaGfUfCfugauagauga (SEQ ID NO:9);
usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO:4) và
cguaagaaGfuCfuGfauagauga (SEQ ID NO:10);
usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5) và
gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (SEQ ID NO:12);
usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:5) và
gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13); hoặc

usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (SEQ ID NO:7) và
gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (SEQ ID NO:13);
trong đó a, c, g, i, và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, inosin, hoặc uriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2′-flo ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; s thể hiện liên kết phosphorothioat; và trong đó sợi có nghĩa còn bao gồm các gốc phi bazơ nghịch chuyển ở đầu tận cùng 3' và ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit, và sợi có nghĩa còn bao gồm phối tử hướng đích mà được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 5', trong đó phối tử hướng đích bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự nucleobazơ mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41).

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự nucleobazơ mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26); và
UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41);
trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự nucleobazơ mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26); hoặc
UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41);
trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, và trong đó SEQ ID NO:26 hoặc SEQ ID NO:41, lần lượt, nằm tại vị trí nucleotit 1 đến 19 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà mỗi sợi bao gồm các trình tự

nucleobazơ mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với cặp trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26) và UAAGAAGUCUGAUAGA-UGA (SEQ ID NO:67);
UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41) và CUAGGACAUUUUUGIA-UCA (SEQ ID NO:86), trong đó (I) thể hiện nucleotit inosin.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà mỗi sợi bao gồm các trình tự nucleobazơ mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với cặp trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UCAUCUAUCAGACUUCUUA (SEQ ID NO:26) và UAAGAAGUCUGAUAGA-UGA (SEQ ID NO:67);
UGAUCCAAAAAUGUCCUAG (SEQ ID NO:41) và CUAGGACAUUUUUGIA-UCA (SEQ ID NO:86), trong đó (I) thể hiện nucleotit inosin; và
trong đó toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được đóng gói trong kit, vật chứa, gói, dụng cụ phân phối, bơm tiêm đã nạp, hoặc lọ. Theo một số phương án, các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm dưới da.

Các thuật ngữ "oligonucleotit" và "polynucleotit" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là polyme gồm các nucleosit đã được liên kết mà mỗi nucleosit trong số này có thể độc lập được cải biến hoặc không được cải biến.

Thuật ngữ "tác nhân ARN can thiệp" (còn được gọi là "chất khơi mào ARN can thiệp") được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chế phẩm mà chứa phân tử oligonucleotit của ARN hoặc giống ARN (ví dụ, ARN đã được cải biến về mặt hóa học) mà có khả năng làm thoái biến hoặc ức chế (ví dụ, làm thoái biến hoặc ức chế trong các điều kiện thích hợp) quá trình dịch mã các bản sao ARN thông tin (mRNA) của ARN thông tin đích theo cách đặc hiệu với trình tự. Như được dùng trong bản mô tả này, các

tác nhân ARN can thiệp có thể vận hành thông qua cơ chế can thiệp ARN (tức là gây ra sự can thiệp ARN thông qua tương tác với bộ máy của con đường can thiệp ARN (phức làm câm cảm ứng bởi ARN hoặc RISC) của các tế bào của động vật có vú), hoặc theo (các) cơ chế hoặc (các) con đường thay thế bất kỳ. Trong khi tin rằng các tác nhân ARN can thiệp, theo như thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, chủ yếu vận hành thông qua cơ chế can thiệp ARN, các tác nhân ARN can thiệp đã được bộc lộ không bị ràng buộc bởi hoặc bị giới hạn ở con đường hoặc cơ chế hoạt động cụ thể bất kỳ. Các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các ARN can thiệp ngắn (hoặc nhỏ) (ARN can thiệp ngắn), ARN sợi đôi (dsRNA), các ARN kích cỡ micron (ARN micro), các ARN kẹp tóc nhỏ (ARN hình kẹp tóc nhỏ), và các cơ chất Dicer. Sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này bổ trợ ít nhất là một phần cho ARN thông tin được hướng đích đến (tức là ARN thông tin HSD17B13). Các tác nhân ARN can thiệp có thể bao gồm một hoặc nhiều nucleotit đã được cải biến và/hoặc một hoặc nhiều liên kết không là phosphođieste.

Các thuật ngữ "làm câm", "làm giảm", "ức chế", "điều tiết giảm", hoặc "giảm xuống thấp nhất" được dùng trong bản mô tả này khi đề cập đến sự biểu hiện của gen nhất định, có nghĩa là sự biểu hiện của gen, như đo được theo mức ARN đã được phiên mã từ gen hoặc mức polypeptit, protein, hoặc tiểu đơn vị protein được dịch mã từ ARN thông tin trong tế bào, nhóm tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng mà trong đó gen được phiên mã, được giảm đi khi tế bào, nhóm tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng được điều trị bằng các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này so với tế bào, nhóm tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng thứ hai mà không được điều trị theo cách đó.

Các thuật ngữ "trình tự" và "trình tự nucleotit" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chuỗi liên tiếp hoặc thứ tự nucleobazơ hoặc nucleotit, được bộc lộ bằng chuỗi gồm các chữ cái áp dụng danh pháp chuẩn.

Các thuật ngữ "bazơ", "bazơ nucleotit", hoặc "nucleobazơ" được dùng trong bản mô tả này là hợp chất pyrimiđin hoặc purin dị vòng mà là thành phần của nucleotit, và bao gồm các bazơ purin bậc nhất ađenin và guanin, và các bazơ pyrimiđin bậc nhất xytosin, thymin, và uraxil. Nucleobazơ có thể còn được cải biến để bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, các bazơ chung, các bazơ kỵ nước, các bazơ tạp, bazơ tăng kích cỡ, và các bazơ đã được flo hóa. (ví dụ, xem tài liệu: *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). Quy trình tổng hợp các nucleobazơ đã được cải biến này (kể cả các hợp chất phosphoramiđit mà bao gồm các nucleobazơ đã được cải biến) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "bổ trợ" như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, để mô tả trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit thứ nhất (ví dụ, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp hoặc ARN thông tin được hướng đích) liên quan đến trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit thứ hai (ví dụ, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp hoặc oligonucleotit đối nghĩa sợi đơn), có nghĩa là khả năng của oligonucleotit hoặc polynucleotit bao gồm trình tự nucleotit thứ nhất trong việc lai (tạo liên kết hyđro của cặp bazơ trong các điều kiện sinh lý của động vật có vú (hoặc nói cách khác là trong các điều kiện *in vivo* hoặc *in vitro* thích hợp)) và tạo thành phức kép hoặc cấu trúc xoắn kép trong một số điều kiện chuẩn nhất định với oligonucleotit mà bao gồm trình tự nucleotit thứ hai. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có khả năng chọn các điều kiện thích hợp nhất cho thử nghiệm lai. Các trình tự bổ trợ bao gồm các cặp bazơ Watson-Crick hoặc các cặp bazơ phi Watson-Crick và bao gồm các nucleotit tự nhiên hoặc đã được cải biến hoặc các dạng giả nucleotit, ít nhất đến mức độ mà các yêu cầu lai nêu trên được thỏa mãn. Tính đồng nhất về trình tự hoặc tính bổ trợ là độc lập với cải biến. Ví dụ, a và Af, như được xác định trong bản mô tả này, là bổ trợ cho U (hoặc T) và đồng nhất với A nhằm mục đích xác định mức độ đồng nhất hoặc bổ trợ.

Các thuật ngữ "bổ trợ một cách hoàn hảo" hoặc "bổ trợ một cách hoàn toàn" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là ở cặp phân tử lai của trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit, toàn bộ (100%) bazơ ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ nhất sẽ lai với cùng số lượng bazơ ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ hai. Trình tự liền kề có thể bao gồm toàn bộ hoặc một phần của trình tự nucleotit thứ nhất hoặc thứ hai.

Thuật ngữ "bổ trợ một phần" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là ở cặp phân tử lai của trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit, ít nhất là 70%, nhưng không phải là tất cả, bazơ ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ nhất sẽ lai với cùng số lượng bazơ

ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ hai. Trình tự liền kề có thể bao gồm toàn bộ hoặc một phần của trình tự nucleotit thứ nhất hoặc thứ hai.

Thuật ngữ "bổ trợ đáng kể" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là ở cặp phân tử lai của trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit, ít nhất là 85%, nhưng không phải là tất cả, bazơ ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ nhất sẽ lai với cùng số lượng bazơ ở trình tự liền kề của oligonucleotit thứ hai. Trình tự liền kề có thể bao gồm toàn bộ hoặc một phần của trình tự nucleotit thứ nhất hoặc thứ hai.

Các thuật ngữ "bổ trợ", "bổ trợ một cách hoàn toàn", "bổ trợ một phần, và "bổ trợ đáng kể" được dùng trong bản mô tả này liên quan đến việc khớp nucleobazơ hoặc nucleotit giữa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp, hoặc giữa sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp và trình tự của ARN thông tin HSD17B13.

Các thuật ngữ "đồng nhất đáng kể" hoặc "mức độ đồng nhất đáng kể" được được dùng trong bản mô tả này cho các trình tự axit nucleic có nghĩa là trình tự nucleotit (hoặc một phần của trình tự nucleotit) có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là khoảng 85% hoặc cao hơn, ví dụ, mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99%, so với trình tự tham chiếu. Mức độ đồng nhất về trình tự theo tỷ lệ phần trăm được xác định bằng cách so sánh hai trình tự đã được căn thẳng một cách tối ưu qua cửa sổ so sánh. Tỷ lệ phần trăm được tính bằng cách xác định số vị trí mà tại đó xuất hiện cùng một loại bazơ axit nucleic ở cả hai trình tự để tạo ra số lượng vị trí khớp, chia số lượng vị trí khớp cho tổng số vị trí ở cửa sổ so sánh và nhân kết quả với 100 để tạo ra mức độ đồng nhất về trình tự tính theo phần trăm. Sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các trình tự nucleotit đồng nhất đáng kể với các trình tự được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", và các thuật ngữ tương tự, được dùng trong bản mô tả này có nghĩa các phương pháp hoặc các bước được thực hiện để làm giảm hoặc làm thuyên giảm số lượng, mức độ nghiêm trọng, và/hoặc tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng bệnh ở đối tượng. Thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" được dùng trong bản mô tả này có thể bao gồm việc điều trị ngăn ngừa, quản lý, dự phòng, và/hoặc ức chế hoặc làm giảm số lượng, mức độ nghiêm trọng, và/hoặc tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng bệnh ở đối tượng.

Thuật ngữ "đưa vào tế bào" được dùng trong bản mô tả này khi đề cập đến tác nhân ARN can thiệp, có nghĩa là việc phân phối theo chức năng tác nhân ARN can thiệp vào tế bào. Thuật ngữ "phân phối theo chức năng" có nghĩa là phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào theo cách cho phép tác nhân ARN can thiệp có hoạt tính sinh học mong đợi, ví dụ, ức chế sự biểu hiện gen theo cách đặc hiệu với trình tự.

Trừ khi được chỉ rõ khác, việc sử dụng ký hiệu như được áp dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hoặc các nhóm bất kỳ có thể được liên kết vào đó mà nằm trong phạm vi của sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "chất đồng phân" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất mà có công thức phân tử đồng nhất, nhưng khác về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử của chúng hoặc về sự bố trí của các nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân mà khác nhau về sự bố trí của các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân lập thể". Các chất đồng phân lập thể mà không là ảnh qua gương của nhau được gọi là "chất đồng phân không đối quang", và các chất đồng phân lập thể mà là ảnh không chồng chập qua gương được gọi là "các chất đồng phân đối ảnh", hoặc đôi khi các chất đồng phân dị cấu quang học. Nguyên tử cacbon liên kết với bốn phần tử thế không giống hệt nhau được gọi là "tâm không đối xứng."

Như được dùng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định cụ thể ở cấu trúc là có cấu hình cụ thể, đối với mỗi cấu trúc mà có tâm bất đối xứng và do đó tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, hoặc các cấu hình đồng phân lập thể khác, mỗi cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả này nhằm để thể hiện tất cả các chất đồng phân có thể này, kể cả các dạng tinh khiết quang và triệt quang của chúng. Ví dụ, các cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả này được dự định bao hàm các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang cũng như các chất đồng phân lập thể đơn lẻ.

Như được dùng trong điểm yêu cầu bảo hộ của đơn đăng ký sáng chế này, thuật ngữ "chỉ bao gồm" loại bỏ yếu tố, bước, hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ rõ ở điểm yêu cầu bảo hộ đó. Khi được dùng trong điểm yêu cầu bảo hộ của đơn đăng ký sáng chế này, thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ

ở các vật liệu hoặc các bước đã được chỉ rõ và các vật liệu hoặc các bước mà không ảnh hưởng đáng kể (các) đặc tính cơ bản và mới của sáng chế được yêu cầu bảo hộ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng hiểu và biết rõ rằng các hợp chất và các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một số nguyên tử (ví dụ, các nguyên tử N, O, hoặc S) ở trạng thái được thêm proton hoặc bị mất proton, tùy theo môi trường nơi đặt hợp chất hoặc chế phẩm này. Do đó, như được dùng trong bản mô tả này, các cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả này dự tính rằng một số nhóm chức nhất định, ví dụ, OH, SH, hoặc NH, có thể được thêm proton hoặc bị mất proton. Nội dung bộc lộ của bản mô tả này nhằm bao hàm các hợp chất và các chế phẩm đã được bộc lộ bất kể trạng thái proton hóa của chúng trên cơ sở môi trường (như độ pH), mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng hiểu được. Theo đó, các hợp chất theo sáng chế với proton không ổn định hoặc các nguyên tử kiềm tính cần được hiểu là biểu thị dạng muối của hợp chất tương ứng. Các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng axit tự do, bazơ tự do, hoặc muối. Các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế cần được hiểu là nằm trong phạm vi của sáng chế theo sáng chế.

Các thuật ngữ "đã được liên kết" hoặc "đã được tiếp hợp" được dùng trong bản mô tả này khi đề cập đến mối liên hệ giữa hai hợp chất hoặc phân tử có nghĩa là hai hợp chất hoặc phân tử đó được kết hợp bằng liên kết cộng hóa trị. Trừ khi được nêu rõ, các thuật ngữ "đã được liên kết" và "đã được tiếp hợp" được dùng trong bản mô tả này có thể chỉ sự liên kết giữa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai có hoặc không có nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử bất kỳ nằm ở giữa.

Thuật ngữ "bao gồm" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là, và được sử dụng thay thế lẫn nhau với thuật ngữ "bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở". Thuật ngữ "hoặc" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là, và được sử dụng thay thế lẫn nhau với thuật ngữ "và/hoặc", trừ khi trường hợp chỉ ra khác.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học được dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù các phương pháp và các vật liệu tương tự hoặc tương đương với các loại được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được

dùng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp thích hợp và các vật liệu được bộc lộ dưới đây. Tất cả các công bố, đơn đăng ký sáng chế, patent, và các tài liệu tham khảo khác nêu trong bản mô tả này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có mâu thuẫn, sáng chế, kể cả các định nghĩa, sẽ áp dụng. Ngoài ra, các nguyên liệu, các phương pháp, và các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các đối tượng, các dấu hiệu, các khía cạnh, và các ưu điểm của sáng chế là rõ ràng từ phần mô tả chi tiết dưới đây, các hình kèm theo, và từ các điểm yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1A đến 1D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06214 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

Hình 2A đến 2D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06280 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

Hình 3A đến 3D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06187 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

Hình 4A đến 4D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06276 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

Hình 5A đến 5D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06277 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

Hình 6A đến 6D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06214 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

Hình 7A đến 7D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06280 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

Hình 8A đến 8D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06187 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

Hình 9A đến 9D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06276 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

Hình 10A đến 10D. Thể hiện công thức hóa học của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06277 đã tiếp hợp với phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin của (NAG37)s ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

Hình 11A. Biểu đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06214 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba càng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc của (NAG37)s (xem bảng 6; hình 1 & hình 6). Các chữ viết tắt sau được sử dụng trên các hình 11A đến 11E: a, c, g, i, và u là các nucleotit đã được cải biến bằng 2′-O-metyl; Af, Cf, Gf, và Uf là các nucleotit đã được cải biến bằng 2′-flo; o là liên kết phosphođieste; s là liên kết phosphorothioat; invAb là gốc phi bazơ đã được nghịch chuyển; và (NAG37)s là phối tử ba càng hướng đích N-axetyl-galactosamin có cấu trúc được thể hiện trong bảng 6. Hình 11A bộc lộ SEQ ID NO: 2 và 14.

Hình 11B. Biểu đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06280 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba càng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc của (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 11B bộc lộ SEQ ID NO: 4 và 15.

Hình 11C. Biểu đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06187 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba càng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc của (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 11C bộc lộ SEQ ID NO: 5 và 16.

Hình 11D. Biểu đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06276 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba càng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc của (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 11D bộc lộ SEQ ID NO: 5 và 17.

Hình 11E. Biểu đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là AD06277 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba càng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc của (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 11D bộc lộ SEQ ID NO: 7 và 17.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác nhân ARN can thiệp

Được bộc lộ trong bản mô tả này là các tác nhân ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 (trong bản mô tả này còn được gọi là các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc 17β-HSD13, hoặc các tác nhân khơi mào ARN can thiệp HSD17B13 hoặc 17β-HSD13). Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa. Mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể có chiều dài gồm 16 đến 49 nucleotit. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể là cùng chiều dài hoặc chúng có thể có chiều dài khác nhau. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài 17 đến 27 nucleotit Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài 19 đến 21 nucleotit. Theo một số phương án, mỗi sợi trong cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có chiều dài 21 đến 26 nucleotit. Theo một số

phương án, mỗi sợi trong số sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có chiều dài 21 đến 24 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa có chiều dài khoảng 19 nucleotit trong khi sợi đối nghĩa có chiều dài khoảng 21 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa có chiều dài khoảng 21 nucleotit trong khi sợi đối nghĩa có chiều dài khoảng 23 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa có chiều dài 23 nucleotit và sợi đối nghĩa có chiều dài 21 nucleotit. Theo một số phương án, mỗi sợi trong cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có chiều dài 21 nucleotit. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có chiều dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, hoặc 27 nucleotit. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp sợi đôi có chiều dài phức kép khoảng 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 hoặc 24 nucleotit.

Các ví dụ về trình tự nucleotit được dùng trong quá trình tạo ra các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thể hiện trong các bảng 2, 3, và 4. Các ví dụ về phức kép tác nhân ARN can thiệp, mà bao gồm các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa trong các bảng 2, 3, và 4, được thể hiện trong bảng 5, và còn được thể hiện trên các hình 1A đến 10D và các hình 11A đến 11E.

Theo một số phương án, vùng có mức bổ trợ hoàn hảo, đáng kể, hoặc một phần giữa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có chiều dài 16 đến 26 (ví dụ, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, hoặc 26) nucleotit và xuất hiện tại hoặc gần đầu 5′ của sợi đối nghĩa (ví dụ, vùng này có thể được tách ra khỏi đầu 5′ của sợi đối nghĩa bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nucleotit mà không bổ trợ hoàn hảo, đáng kể, hoặc một phần).

Sợi có nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tiếp mà đồng nhất ở mức độ 85% với trình tự lõi duỗi (trong bản mô tả này còn được gọi là "lõi duỗi" hoặc "trình tự lõi") có cùng số lượng nucleotit ở ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa là bổ trợ ở mức độ 100% (hoàn hảo) hoặc bổ trợ ở mức độ ít nhất là khoảng 85% (đáng kể) cho trình tự lõi duỗi ở sợi đối nghĩa, và do đó trình tự lõi duỗi của sợi đối nghĩa thường đồng nhất một cách hoàn hảo hoặc đồng nhất ở mức ít nhất là khoảng 85% với trình tự nucleotit có cùng chiều dài (đôi khi được gọi, ví dụ, là trình tự đích) có mặt ở đích ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa có chiều dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit. Theo một số

phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa có chiều dài 17 nucleotit. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa có chiều dài 19 nucleotit.

Sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tiếp mà có mức bổ trợ ít nhất là 85% so với lõi duỗi có cùng số lượng nucleotit ở ARN thông tin HSD17B13 và so với lõi duỗi có cùng số lượng nucleotit ở sợi có nghĩa tương ứng. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi đối nghĩa là bổ trợ ở mức độ 100% (hoàn hảo) hoặc bổ trợ ở mức độ ít nhất là khoảng 85% (đáng kể) cho trình tự nucleotit (ví dụ, trình tự đích) có cùng chiều dài có mặt ở đích ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi đối nghĩa này có chiều dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi đối nghĩa này có chiều dài 19 nucleotit. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi đối nghĩa này có chiều dài 17 nucleotit. Trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa có thể có cùng chiều dài như trình tự lõi của sợi đối nghĩa tương ứng hoặc nó có thể có chiều dài khác.

Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ghép để tạo ra phức kép. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể bổ trợ một phần, đáng kể, hoặc hoàn toàn cho nhau. Trong vùng phức kép bổ trợ, trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa bổ trợ ít nhất là 85% hoặc bổ trợ 100% cho trình tự lõi duỗi của sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa chứa trình tự gồm ít nhất là 16, ít nhất là 17, ít nhất là 18, ít nhất là 19, ít nhất là 20, ít nhất là 21, ít nhất là 22, hoặc ít nhất là 23 nucleotit mà bổ trợ ít nhất là 85% hoặc 100% cho trình tự tương ứng gồm 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit của trình tự lõi duỗi của sợi đối nghĩa (tức là các trình tự lõi duỗi có nghĩa và đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có một vùng gồm ít nhất là 16, ít nhất là 17, ít nhất là 18, ít nhất là 19, ít nhất là 20, ít nhất là 21, ít nhất là 22, hoặc ít nhất là 23 nucleotit mà đã được ghép cặp bazơ ít nhất là 85% hoặc đã được ghép cặp bazơ 100%).

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi đối nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả

này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 4.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa có thể tùy ý và độc lập chứa thêm 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit (mở rộng) ở đầu 3′, đầu 5′, hoặc cả hai đầu 3′ và 5′ của các trình tự lõi duỗi. Các nucleotit bổ sung của sợi đối nghĩa, nếu có, có thể hoặc không thể bổ trợ cho trình tự tương ứng ở ARN thông tin HSD17B13. Các nucleotit bổ sung của sợi có nghĩa, nếu có, có thể hoặc không thể đồng nhất với trình tự tương ứng ở ARN thông tin HSD17B13. Các nucleotit bổ sung của sợi đối nghĩa, nếu có, có thể hoặc không thể bổ trợ cho các nucleotit bổ sung của sợi có nghĩa tương ứng, nếu có.

Thuật ngữ phần mở rộng được dùng trong bản mô tả này chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit ở đầu 5' và/hoặc đầu 3' của trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa và/hoặc trình tự lõi duỗi của sợi đối nghĩa. Các nucleotit mở rộng trên sợi có nghĩa có thể hoặc không thể bổ trợ cho các nucleotit, là các nucleotit của trình tự lõi duỗi hoặc các nucleotit của phần mở rộng, ở sợi đối nghĩa tương ứng. Ngược lại, các nucleotit trên phần mở rộng trên sợi đối nghĩa có thể hoặc không thể bổ trợ cho các nucleotit, là các nucleotit của lõi duỗi hoặc các nucleotit của phần mở rộng, ở sợi có nghĩa tương ứng. Theo một số phương án, cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp chứa phần mở rộng 3′ và 5′. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit ở phần mở rộng đầu 3' của một sợi ghép cặp bazơ với một hoặc nhiều nucleotit ở phần mở rộng đầu 5' của sợi còn lại. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều nucleotit ở phần mở rộng đầu 3' của một sợi không ghép cặp bazơ với một hoặc nhiều nucleotit ở phần mở rộng đầu 5' của sợi còn lại. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có sợi đối nghĩa có phần mở rộng ở đầu 3′ và sợi có nghĩa có phần mở rộng ở đầu 5′. Theo một số phương án, (các) nucleotit ở phần mở rộng không được ghép cặp và tạo nên đầu nhô ra. Thuật ngữ "đầu nhô ra" được dùng trong bản mô tả này để chỉ phần duỗi của một hoặc nhiều nucleotit không ghép cặp nằm ở đầu tận cùng của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa mà không tạo nên phần của phần đã được lai hoặc đã được tạo phức kép của tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa có phần mở rộng ở đầu 3′ có chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit. Theo các phương án khác, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa có phần mở rộng ở đầu 3′ có chiều dài 1, 2, hoặc 3 nucleotit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit của phần mở rộng sợi đối nghĩa bao gồm các nucleotit mà là bổ trợ cho trình tự ARN thông tin HSD17B13 tương ứng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit của phần mở rộng sợi đối nghĩa bao gồm các nucleotit mà không bổ trợ cho trình tự ARN thông tin HSD17B13 tương ứng.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi có nghĩa có phần mở rộng ở đầu 3′ có chiều dài 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nucleotit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số các nucleotit mở rộng của sợi có nghĩa bao gồm các nucleotit ađenosin, uraxil, hoặc thymiđin, AT đinucleotit, hoặc các nucleotit mà tương ứng với hoặc đồng nhất với các nucleotit ở trình tự ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, phần mở rộng đầu 3′ của sợi có nghĩa bao gồm hoặc chỉ bao gồm một trong số các trình tự dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở: T, UT, TT, UU, UUT, TTT, hoặc TTTT (mỗi loại được liệt kê theo chiều 5′ đến 3′).

Sợi có nghĩa có thể có phần mở rộng ở đầu 3′ và/hoặc phần mở rộng ở đầu 5’. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi có nghĩa có phần mở rộng ở đầu 5′ có chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit mở rộng của sợi có nghĩa bao gồm các nucleotit mà tương ứng với, hoặc là giống hệt, các nucleotit ở trình tự ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, phần mở rộng đầu 5’ của sợi có nghĩa là một trong số các trình tự dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (mỗi loại được liệt kê theo chiều 5′ đến 3′).

Các ví dụ về trình tự được dùng trong việc tạo ra các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thể hiện trong các bảng 2, 3, và 4. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm trình tự của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo các phương án nhất định, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa hoặc chỉ bao gồm trình tự bất kỳ trong số

các trình tự đã được cải biến trong bảng 3. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm trình tự gồm các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 1 đến 17, 2 đến 15, 2 đến 17, 1 đến 18, 2 đến 18, 1 đến 19, 2 đến 19, 1 đến 20, 2 đến 20, 1 đến 21, hoặc 2 đến 21, của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm trình tự gồm các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 1 đến 18, 1 đến 19, 1 đến 20, 1 đến 21, 2 đến 19, 2 đến 20, 2 đến 21, 3 đến 20, 3 đến 21, hoặc 4 đến 21 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4. Theo các phương án nhất định, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa hoặc chỉ bao gồm trình tự đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong bảng 4.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này chứa cùng số lượng nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này chứa số lượng nucleotit khác nhau. Theo một số phương án, đầu 5′ của sợi có nghĩa và đầu 3’ của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu bằng. Theo một số phương án, đầu 3’ của sợi có nghĩa và đầu 5′ của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu bằng. Theo một số phương án, cả hai đầu của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu bằng. Theo một số phương án, không đầu nào của tác nhân ARN can thiệp là đầu bằng. Thuật ngữ “đầu bằng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ một đầu của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, trong đó các nucleotit tận cùng của hai sợi đã được ghép đôi là bổ trợ (tạo nên cặp bazơ bổ trợ).

Theo một số phương án, đầu 5′ của sợi có nghĩa và dầu 3’ của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu sờn. Theo một số phương án, đầu 3’ của sợi có nghĩa và đầu 5′ của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu sờn. Theo một số phương án, cả hai đầu của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu sờn. Theo một số phương án, không đầu nào của tác nhân ARN can thiệp là đầu sờn. Thuật ngữ đầu sờn được dùng trong bản mô tả này để chỉ một đầu của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, trong đó các nucleotit tận cùng của hai sợi đã được ghép đôi từ cặp (tức là không tạo

nên đầu nhô ra) nhưng không bổ trợ (tức là tạo nên cặp không bổ trợ). Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit không ghép cặp khi kết thúc một sợi của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi tạo nên đầu nhô ra. Các nucleotit không ghép cặp có thể là trên sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa, tạo nên đầu nhô ra 3' hoặc 5'. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp chứa: đầu bằng và đầu sờn, đầu bằng và đầu nhô ra 5′, đầu bằng và đầu nhô ra 3', đầu sờn và đầu nhô ra 5′, đầu sờn và đầu nhô ra 3', hai đầu nhô ra 5′, hai đầu nhô ra 3′, đầu nhô ra 5′ và đầu nhô ra 3', hai đầu sờn, hoặc hai đầu bằng. Nói chung, nếu có mặt, đầu nhô ra được định vị ở đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa, hoặc cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể bao gồm một hoặc nhiều nucleotit đã được cải biến. Theo một số phương án, hầu như toàn bộ các nucleotit của sợi có nghĩa và hầu như toàn bộ các nucleotit của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 là các nucleotit đã được cải biến. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến, ví dụ, một hoặc nhiều liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa một hoặc nhiều nucleotit đã được cải biến và một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến. Theo một số phương án, nucleotit đã được cải biến ở vị trí 2' được kết hợp với liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được điều chế hoặc được cung cấp ở dạng muối, muối hỗn hợp, hoặc axit tự do. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được điều chế ở dạng muối natri. Các dạng mà là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này đều nằm trong phạm vi của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này.

Nucleotit đã được cải biến

Các nucleotit đã được cải biến, khi được dùng ở các cấu trúc oligonucleotit khác nhau, có thể bảo toàn hoạt tính của hợp chất ở tế bào trong khi đồng thời làm tăng mức độ ổn định trong huyết thanh của các hợp chất này, và cũng có thể giảm đến mức tối thiểu khả năng hoạt hóa hoạt tính của interferon ở người sau khi dùng cấu trúc oligonucleotit.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa một hoặc nhiều nucleotit đã được cải biến. Thuật ngữ "nucleotit được cải biến" được dùng trong bản mô tả này là nucleotit khác với ribonucleotit (2′-hyđroxyl nucleotit). Theo một số phương án, ít nhất là 50% (ví dụ, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100%) nucleotit là nucleotit đã được cải biến. Thuật ngữ các nucleotit được cải biến được dùng trong bản mô tả này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đeoxyribonucleotit, các dạng giả nucleotit, các nucleotit phi bazơ, các nucleotit đã được cải biến ở vị trí 2′, các nucleotit nghịch chuyển, các nucleotit cải biến chứa nucleobazơ, các nucleotit bắc cầu, các axit nucleic của peptit (PNA), các dạng giả nucleotit 2′,3′-seco (các chất tương tự nucleobazơ không bị khóa), các nucleotit bị khóa, các nucleotit 3′-O-metoxy (liên kết giữa các nucleosit ở vị trí 2'), các nucleotit 2'-F-Arabino, 5'-Me, 2'-flo nucleotit, các morpholino nucleotit, các vinyl phosphonat đeoxyribonucleotit, các nucleotit chứa vinyl phosphonat, và các nucleotit chứa xyclopropyl phosphonat. Các nucleotit đã được cải biến ở vị trí 2′ (tức là nucleotit với nhóm không là nhóm hyđroxyl ở vị trí 2' của nhân đường có năm cạnh) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các 2′-O-metyl nucleotit, các 2′-flo nucleotit (trong bản mô tả này còn được gọi là các 2′-đeoxy-2′-flo nucleotit), các 2′-đeoxy nucleotit, các 2′-metoxyetyl (2′-O-2-metoxyletyl) nucleotit (còn được gọi là 2′-MOE), các 2′-amino nucleotit, và các 2′-alkyl nucleotit. Không nhất thiết tất cả các vị trí ở hợp chất nhất định cần được cải biến đồng đều. Ngược lại, nhiều hơn một cải biến có thể được kết hợp vào một tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc thậm chí vào một nucleotit của nó. Các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể được tổng hợp và/hoặc được cải biến theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cải biến ở một nucleotit là độc lập với cải biến ở nucleotit khác.

Các nucleobazơ đã được cải biến bao gồm các nucleobazơ tổng hợp và tự nhiên, như pyrimiđin đã được thế tại vị trí 5, 6-azapyrimiđin và purin đã được thế N-2, N-6 và O-6, (ví dụ, 2-aminopropylađenin, 5-propynyluraxil, hoặc 5-propynylxytosin), 5-metylxytosin (5-me-C), 5-hyđroxymetyl xytosin, inosin, xanthin, hypoxanthin, 2-aminoađenin, các chất dẫn xuất 6-alkyl (ví dụ, 6-metyl, 6-etyl, 6-isopropyl, hoặc 6-n-butyl) của ađenin và guanin, 2-alkyl (ví dụ, 2-metyl, 2-etyl, 2-isopropyl, hoặc 2-n-butyl)

và các chất dẫn xuất alkyl khác của ađenin và guanin, 2-thiouraxil, 2-thiothymin, 2-thioxytosin, 5-halouraxil, xytosin, 5-propynyl uraxil, 5-propynyl xytosin, 6-azo uraxil, 6-azo xytosin, 6-azo thymin, 5-uraxil (giả uraxil), 4-thiouraxil, các ađenin và guanin được thế 8-halo, 8-amino, 8-sulfhyđryl, 8-thioalkyl, 8-hyđroxyl và các ađenin và guanin khác đã được thế ở vị trí 8, các uraxil và xytosin được thế 5-halo (ví dụ, 5-brom), 5-triflometyl, và các uraxil và xytosin khác đã được thế ở vị trí 5, 7-metylguanin và 7-metylađenin, 8-azaguanin và 8-azaađenin, 7-đeazaguanin, 7-đeazaađenin, 3-đeazaguanin, và 3-đeazaađenin.

Theo một số phương án, đầu 5' và/hoặc 3′ của sợi đối nghĩa có thể bao gồm các gốc phi bazơ (Ab), mà còn có thể được gọi là "vị trí phi bazơ" hoặc "nucleotit phi bazơ." Gốc phi bazơ (Ab) là nucleotit hoặc nucleosit mà thiếu nucleobazơ ở vị trí 1' của gốc đường. (Ví dụ, xem bằng sáng chế Mỹ số 5,998,203). Theo một số phương án, gốc phi bazơ có thể được đặt bên trong ở trình tự nucleotit. Theo một số phương án, Ab hoặc AbAb có thể được bổ sung vào đầu tận cùng 3′ của sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, đầu 5′ của sợi có nghĩa có thể bao gồm một hoặc nhiều gốc phi bazơ bổ sung (ví dụ, (Ab) hoặc (AbAb)). Theo một số phương án, UUAb, UAb, hoặc Ab được bổ sung vào đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, gốc phi bazơ (đeoxyriboza) có thể được thế bằng gốc ribitol (riboza phi bazơ).

Theo một số phương án, toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ các nucleotit của tác nhân ARN can thiệp các nucleotit đã được cải biến. Thuật ngữ tác nhân ARN can thiệp, trong đó hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, được dùng trong bản mô tả này là tác nhân ARN can thiệp có bốn hoặc ít nucleotit hơn (tức là 0, 1, 2, 3, hoặc 4) ở cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa là ribonucleotit (tức là không được cải biến). Thuật ngữ sợi có nghĩa, trong đó hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, được dùng trong bản mô tả này là sợi có nghĩa có hai hoặc ít nucleotit hơn (tức là 0, 1, hoặc 2) ở sợi có nghĩa là ribonucleotit không được cải biến. Thuật ngữ sợi đối nghĩa, trong đó hầu như toàn bộ các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến, được dùng trong bản mô tả này là sợi đối nghĩa có hai hoặc ít nucleotit hơn (tức là 0, 1, hoặc 2) ở sợi đối nghĩa là ribonucleotit không được cải biến. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit của tác nhân ARN can thiệp là ribonucleotit không được cải biến.

Liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến

Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được liên kết bằng các khung hoặc các liên kết không chuẩn (tức là các liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến hoặc các khung đã được cải biến). Các liên kết giữa các nucleosit hoặc các khung đã được cải biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm phosphorothioat (được thể hiện trong bản mô tả này bằng chữ cái "s" viết thường), các phosphorothioat không đối xứng, các thiophosphat, các phosphorođithioat, các phosphotrieste, các aminoalkyl-phosphotrieste, các alkyl phosphonat (ví dụ, các metyl phosphonat hoặc các 3′-alkylen phosphonat), các phosphonat không đối xứng, các phosphinat, các phosphoramiđat (ví dụ, 3′-amino phosphoramiđat, các aminoalkylphosphoramiđat, hoặc các thionophosphoramiđat), các thionoalkyl-phosphonat, các thionoalkylphosphotrieste, các liên kết morpholino, các boranophosphat có liên kết 3′-5′ bình thường, các dạng tương tự liên kết 2′-5′ của các boranophosphat, hoặc các boranophosphat có cực nghịch chuyển, trong đó các cặp nucleosit liền kề được liên kết 3′-5′ với 5′-3′ hoặc 2′-5′ với 5′-2′. Theo một số phương án, liên kết giữa các nucleosit hoặc khung đã được cải biến thiếu nguyên tử phospho. Các liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến thiếu nguyên tử phospho bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các liên kết giữa các đường xycloalkyl hoặc alkyl mạch ngắn, liên kết giữa các đường alkyl hoặc xycloalkyl và nguyên tử khác loại lẫn lộn, hoặc một hoặc nhiều liên kết giữa các đường mạch ngắn có nguyên tử khác loại hoặc dị vòng. Theo một số phương án, khung đã được cải biến giữa các nucleosit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khung siloxan, khung sulfua, khung sulfoxit, khung sulfon, khung formaxetyl và thioformaxetyl, khung metylen formaxetyl và thioformaxetyl, khung chứa alken, khung sulfamat, khung metylenimino và metylenhyđrazino, khung sulfonat và sulfonamit, khung amit, và các khung khác có các thành phần N, O, S, và CH_2 lẫn lộn.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 liên kết phosphorothioat, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 liên kết phosphorothioat,

hoặc cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 liên kết phosphorothioat. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat, hoặc cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa ít nhất là hai liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo một số phương án, liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat là giữa các nucleotit ở vị trí 1 đến 3 tính từ đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat là ở đầu tận cùng 5' của trình tự nucleotit của sợi có nghĩa, và liên kết phosphorothioat khác là ở đầu tận cùng 3' của trình tự nucleotit của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, hai liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat được định vị ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, và liên kết phosphorothioat khác là ở đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, sợi có nghĩa không bao gồm liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat bất kỳ giữa các nucleotit, nhưng chứa một, hai, hoặc ba liên kết phosphorothioat giữa các nucleotit tận cùng trên cả đầu 5' và đầu 3' và tùy ý là chóp tận cùng của gốc phi bazơ đã được nghịch chuyển. Theo một số phương án, phối tử hướng đích được liên kết với sợi có nghĩa thông qua liên kết phosphorothioat.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa bốn liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo một số phương án, bốn liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat này là giữa các nucleotit ở vị trí 1 đến 3 tính từ đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa và giữa các nucleotit ở vị trí 19 đến 21, 20 đến 22, 21 đến 23, 22 đến 24, 23 đến 25, hoặc 24 đến 26 từ đầu 5'. Theo một số phương án, ba liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat được định vị giữa vị trí 1 đến 4 tính từ đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa, và liên kết thứ tư giữa các nucleosit phosphorothioat được định vị giữa vị trí 20 đến 21 tính từ đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa ít nhất là ba hoặc bốn liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat ở sợi đối nghĩa.

Các nhóm hoặc gốc chóp

Theo một số phương án, sợi có nghĩa có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm hoặc gốc chóp, trong lĩnh vực kỹ thuật này đôi khi được gọi là "chóp", "chóp ở đầu tận cùng", hoặc "gốc chóp". Thuật ngữ "gốc chóp" được dùng trong bản mô tả này là hợp chất không nucleotit hoặc nhóm khác mà có thể được kết hợp vào ở một hoặc nhiều đầu tận cùng của trình tự nucleotit của tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này. Gốc chóp có thể mang lại cho tác nhân ARN can thiệp, trong một số trường hợp, một số tính chất có lợi nhất định, ví dụ, bảo vệ chống thoái biến bởi exonucleaza. Theo một số phương án, các gốc phi bazơ nghịch chuyển (invAb) (trong lĩnh vực kỹ thuật này còn được gọi là "vị trí phi bazơ nghịch chuyển") được bổ sung vào làm các gốc chóp (xem Bảng A). (ví dụ, xem tài liệu: F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16). Các gốc chóp thường là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm, ví dụ, các gốc phi bazơ nghịch chuyển cũng như mạch cacbon như các nhóm đầu tận cùng C_3H_7 (propyl), C_6H_{13} (hexyl), hoặc $C_{12}H_{25}$ (đođexyl). Theo một số phương án, gốc chóp có mặt ở đầu tận cùng 5′, đầu tận cùng 3′, hoặc cả hai đầu tận cùng 5′ và 3′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, đầu tận cùng 5' và/hoặc đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa có thể bao gồm nhiều hơn một nhóm đeoxyriboza phi bazơ đã được nghịch chuyển làm gốc chóp.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào đầu 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển hoặc vị trí phi bazơ đã được nghịch chuyển được cài xen vào giữa phối tử hướng đích và trình tự nucleotit của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, việc đưa một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển hoặc vị trí phi bazơ đã được nghịch chuyển tại hoặc gần đầu tận cùng hoặc các đầu tận cùng của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp cho phép nâng cao hoạt tính hoặc các tính chất mong muốn khác của tác nhân ARN can thiệp.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào đầu 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc

phi bazơ nghịch chuyển có thể được cài xen vào giữa phối tử hướng đích và trình tự nucleotit của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Các gốc phi bazơ nghịch chuyển có thể được liên kết thông qua liên kết phosphat, phosphorothioat (ví dụ, được thể hiện trong bản mô tả này là (invAb)), hoặc liên kết giữa các nucleosit khác. Theo một số phương án, sự bao gồm một hoặc nhiều gốc phi bazơ nghịch chuyển tại hoặc gần đầu tận cùng hoặc các đầu tận cùng của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp có thể cho phép nâng cao hoạt tính hoặc các tính chất mong muốn khác của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, gốc (đeoxyriboza) phi bazơ đã được nghịch chuyển có thể được thế bằng gốc ribitol (riboza phi bazơ) đã được nghịch chuyển. Theo một số phương án, đầu tận cùng 3′ của trình tự lõi duỗi của sợi đối nghĩa, hoặc đầu tận cùng 3′ của trình tự của sợi đối nghĩa, có thể bao gồm gốc phi bazơ đã được nghịch chuyển. Cấu trúc hóa học cho các gốc đeoxyriboza phi bazơ đã được nghịch chuyển được thể hiện trong bảng 6 dưới đây, cũng như ở các cấu trúc hóa học được thể hiện trên các hình 1A đến 10D.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được thiết kế để hướng đích đến vị trí cụ thể trên gen HSD17B13 (SEQ ID NO:1). Như được xác định trong bản mô tả này, trình tự gen của sợi đối nghĩa được thiết kế để hướng đích gen HSD17B13 ở vị trí nhất định trên gen khi nucleobazơ ở đầu tận cùng 5’ của sợi đối nghĩa được căn thẳng với vị trí mà sau 21 nucleotit (về phía đầu tận cùng 3′) so với vị trí trên gen khi ghép cặp bazơ với gen. Ví dụ, như được minh họa ở các bảng 1 và 2 trong bản mô tả này, trình tự gen của sợi đối nghĩa được thiết kế để hướng đích gen HSD17B13 ở vị trí 499 yêu cầu rằng khi ghép cặp bazơ với gen, nucleobazơ ở đầu tận cùng 5’ của sợi đối nghĩa được căn thẳng với vị trí 519 của gen HSD17B13.

Theo sáng chế, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 không yêu cầu rằng nucleobazơ ở vị trí 1 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa bổ trợ cho gen, với điều kiện mức độ bổ trợ ít nhất là 85% (ví dụ, mức độ bổ trợ ít nhất là 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, hoặc 100%) của sợi đối nghĩa và gen trên trình tự lõi duỗi gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tiếp. Ví dụ, đối với tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được

bộc lộ trong bản mô tả này mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 499 của gen HSD17B13, nucleobazơ ở đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 phải được căn thẳng với vị trí 519 của gen; tuy nhiên, nucleobazơ ở đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa có thể, nhưng không nhất thiết, bổ trợ cho vị trí 519 của gen HSD17B13, với điều kiện mức độ bổ trợ ít nhất là 85% (ví dụ, mức độ bổ trợ ít nhất là 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, hoặc 100%) của sợi đối nghĩa và gen trên trình tự lõi duỗi gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tiếp. Như được thể hiện bởi các ví dụ khác nhau, trong số nội dung khác, mà được bộc lộ trong bản mô tả này, vị trí liên kết cụ thể của gen bởi sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 (ví dụ, liệu tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thiết kế để hướng đích gen HSD17B13 ở vị trí 499, ở vị trí 791, ở vị trí 513, hay ở một vị trí nào khác) là quan trọng đối với mức độ ức chế đạt được bởi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này hướng đích đến gen HSD17B13 tại hoặc gần các vị trí của trình tự gen HSD17B13 thể hiện trong bảng 1. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm trình tự lõi duỗi mà bổ trợ hoàn toàn, đáng kể, hoặc ít nhất là một phần cho trình tự đích HSD17B13 gồm 19 đơn vị đã bộc lộ trong bảng 1.

Bảng 1. Các trình tự đích ARN thông tin gồm 19 đơn vị của HSD17B13 (lấy từ hyđroxysteroit 17-beta đehyđrogenaza 13 (HSD17B13) *homo sapiens*, phiên bản phiên mã A, GenBank NM_178135.4 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID No.	Trình tự đích HSD17B13 gồm 19 đơn vị (5′ → 3′)	Các vị trí tương ứng của trình tự trên SEQ ID NO: 1	Vị trí gen được hướng đích (như được đề cập trong bản mô tả này)
18	UAAGAAGUCUGAUAGAUGG	793 đến 811	791
19	GAUCACAAAAGCACUUCUU	515 đến 533	513
20	CUAGGACAUUUUUGGAUCA	501 đến 519	499
21	AGGUCAACAUCCUAGGACA	490 đến 508	488
22	CGGUGCAACUCUAUUCUGG	1503 đến 1521	1501
23	CAACAUCCUAGGACAUUUU	494 đến 512	492
24	AUUAUGGCCUGUAUUGGAG	761 đến 779	759

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm sợi đối nghĩa, trong đó vị trí 19 của sợi đối nghĩa (5′→3′) có khả năng tạo ra cặp bazơ với vị trí 1 của trình tự đích gồm 19 đơn vị đã bộc lộ trong bảng 1. Theo một số phương án, tác

nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm sợi đối nghĩa, trong đó vị trí 1 của sợi đối nghĩa (5′→3′) có khả năng tạo ra cặp bazơ với vị trí 19 của trình tự đích gồm 19 đơn vị đã bộc lộ trong bảng 1.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm sợi đối nghĩa, các trong đó vị trí 2 của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) có khả năng tạo ra cặp bazơ với vị trí 18 của trình tự đích gồm 19 đơn vị đã bộc lộ trong bảng 1. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm sợi đối nghĩa, trong đó các vị trí 2 đến 18 của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) có khả năng tạo ra cặp bazơ với từng bazơ bổ trợ tương ứng nằm ở vị trí 18 đến 2 của trình tự đích gồm 19 đơn vị đã bộc lộ trong bảng 1.

Đối với các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) có thể bổ trợ một cách hoàn hảo cho gen HSD17B13, hoặc có thể không bổ trợ cho gen HSD17B13. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) là U, A, hoặc dT. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) tạo nên cặp bazơ A:U hoặc U:A với sợi có nghĩa.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 2 đến 18, 2 đến 19, 2 đến 20, hoặc 2 đến 21 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi đối nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 3 đến 21, 2 đến 21, 1 đến 21, 3 đến 20, 2 đến 20, 1 đến 20, 3 đến 19, 2 đến 19, 2 đến 19, 2 đến 18, hoặc 1 đến 18, của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 4.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm (i) sợi đối nghĩa chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 2 đến 18 hoặc 2 đến 19 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi đối nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 3, và (ii) sợi có nghĩa chứa trình tự của các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 3 đến 21, 2 đến 21, 1 đến 21, 3 đến 20, 2 đến 20, 1 đến 20, 3 đến 19, 2 đến 19, 2 đến 19, 2 đến 18, hoặc 1 đến 18 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 4.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các trình tự nucleotit lõi 19 đơn vị được thể hiện dưới đây trong bảng 2.

Bảng 2. Các trình tự bazơ lõi duỗi của sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 (N=nucleobazơ bất kỳ; I = hypoxanthin (inosin nucleotit))

SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi có nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	Các vị trí tương ứng của trình tự đã xác định trên SEQ ID NO: 1	Vị trí gen được hướng đích
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	66	UAAGAAGUCUGAUAGAUGG	793 đến 811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	67	UAAGAAGUCUGAUAGAUGA	793 đến 811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	68	UAAGAAGUCUGAUAGAUGN	793 đến 811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	69	NAAGAAGUCUGAUAGAUGN	793 đến 811	791
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	70	UAAGAAGUCUGAUAGAUIG	793 đến 811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	71	UAAGAAGUCUGAUAGAUIA	793 đến 811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	72	UAAGAAGUCUGAUAGAUIN	793 đến 811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	73	NAAGAAGUCUGAUAGAUIN	793 đến 811	791
25	CCAUCUAUCAGACUUCUUA	74	UAAGAAGUCUGAUAIAUGG	793 đến 811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	75	UAAGAAGUCUGAUAIAUGA	793 đến 811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	76	UAAGAAGUCUGAUAIAUGN	793 đến 811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	77	NAAGAAGUCUGAUAIAUGN	793 đến 811	791
37	AAGAAGUGCUUUUGUGAUC	78	GAUCACAAAAGCACUUCUU	515 đến 533	513
38	UAGAAGUGCUUUUGUGAUC	79	GAUCACAAAAGCACUUCUA	515 đến 533	513
39	NAGAAGUGCUUUUGUGAUC	80	GAUCACAAAAGCACUUCUN	515 đến 533	513
40	NAGAAGUGCUUUUGUGAUN	81	NAUCACAAAAGCACUUCUN	515 đến 533	513
41	UGAUCCAAAAAUGUCCUAG	82	CUAGGACAUUUUUGGAUCA	501 đến 519	499
42	AGAUCCAAAAAUGUCCUAG	83	CUAGGACAUUUUUGGAUCU	501 đến 519	499
43	NGAUCCAAAAAUGUCCUAG	84	CUAGGACAUUUUUGGAUCN	501 đến 519	499
44	NGAUCCAAAAAUGUCCUAN	85	NUAGGACAUUUUUGGAUCN	501 đến 519	499
41	UGAUCCAAAAAUGUCCUAG	86	CUAGGACAUUUUUGIAUCA	501 đến 519	499
42	AGAUCCAAAAAUGUCCUAG	87	CUAGGACAUUUUUGIAUCU	501 đến 519	499
43	NGAUCCAAAAAUGUCCUAG	88	CUAGGACAUUUUUGIAUCN	501 đến 519	499
44	NGAUCCAAAAAUGUCCUAN	89	NUAGGACAUUUUUGIAUCN	501 đến 519	499
49	UGUCCUAGGAUGUUGACCU	90	AGGUCAACAUCCUAGGACA	490 đến 508	488
50	AGUCCUAGGAUGUUGACCU	91	AGGUCAACAUCCUAGGACU	490 đến 508	488

51	NGUCCUAGGAUGUUGACCU	92	AGGUCAACAUCCUAGGACN	490 đến 508	488
52	NGUCCUAGGAUGUUGACCN	93	NGGUCAACAUCCUAGGACN	490 đến 508	488
53	CCAGAAUAGAGUUGCACCG	94	CGGUGCAACUCUAUUCUGG	1503 đến 1521	1501
54	UCAGAAUAGAGUUGCACCG	95	CGGUGCAACUCUAUUCUGA	1503 đến 1521	1501
55	ACAGAAUAGAGUUGCACCG	96	CGGUGCAACUCUAUUCUGU	1503 đến 1521	1501
56	NCAGAAUAGAGUUGCACCG	97	CGGUGCAACUCUAUUCUGN	1503 đến 1521	1501
57	NCAGAAUAGAGUUGCACCN	98	NGGUGCAACUCUAUUCUGN	1503 đến 1521	1501
58	AAAAUGUCCUAGGAUGUUG	99	CAACAUCCUAGGACAUUUU	494 đến 512	492
59	UAAAUGUCCUAGGAUGUUG	100	CAACAUCCUAGGACAUUUA	494 đến 512	492
60	NAAAUGUCCUAGGAUGUUG	101	CAACAUCCUAGGACAUUUN	494 đến 512	492
61	NAAAUGUCCUAGGAUGUUN	102	NAACAUCCUAGGACAUUUN	494 đến 512	492
62	CUCCAAUACAGGCCAUAAU	103	AUUAUGGCCUGUAUUGGAG	761 đến 779	759
63	UUCCAAUACAGGCCAUAAU	104	AUUAUGGCCUGUAUUGGAA	761 đến 779	759
64	NUCCAAUACAGGCCAUAAU	105	AUUAUGGCCUGUAUUGGAN	761 đến 779	759
65	NUCCAAUACAGGCCAUAAN	106	NUUAUGGCCUGUAUUGGAN	761 đến 779	759

Các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm hoặc gồm các trình tự trong bảng 2 có thể là các nucleotit đã được cải biến hoặc các nucleotit không được cải biến. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa mà bao gồm hoặc gồm các trình tự trong bảng 2 toàn bộ hoặc hầu như toàn bộ là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi đối nghĩa trong bảng 2. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong bảng 2.

Như được dùng trong bản mô tả này, mỗi N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong bảng 2 có thể độc lập được chọn từ mọi và tất cả các nucleobazơ (kể cả các loại được thấy ở cả nucleotit đã được cải biến và nucleotit không được cải biến). Theo một số phương án, nucleotit N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong bảng 2 có nucleobazơ mà bổ trợ cho nucleotit N ở vị trí tương ứng trên sợi còn lại. Theo một số phương án, nucleotit N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong bảng 2 có nucleobazơ mà không bổ trợ cho nucleotit N ở vị trí tương ứng trên sợi còn lại. Theo một số phương án, nucleotit N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong bảng 2 có nucleobazơ mà là giống như nucleotit N ở vị trí tương ứng trên sợi còn lại. Theo một số phương án, nucleotit N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong bảng 2 có nucleobazơ mà là khác nucleotit N ở vị trí tương ứng trên sợi còn lại.

Một số sợi đối nghĩa nhất định của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được cải biến, cũng như trình tự nucleobazơ cơ sở không được cải biến của chúng, được thể hiện trong bảng 3. Một số sợi có nghĩa nhất định của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được cải biến, cũng như trình tự nucleobazơ cơ sở không được cải biến của chúng, được thể hiện trong bảng 4. Trong quá trình tạo ra các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, mỗi trong số các nucleotit ở mỗi trong số các trình tự

bazơ cơ sở được liệt kê trong bảng 3 và bảng 4, cũng như trong bảng 2, nêu trên, có thể là nucleotit đã được cải biến.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo ra bằng cách ghép mỗi sợi đối nghĩa với sợi có nghĩa. Sợi có nghĩa chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 4, có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 3, với điều kiện hai trình tự này có vùng mà có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% trên trình tự gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit liền kề.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự nucleotit của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa hoặc bao gồm phức kép có các trình tự nucleobazơ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2, bảng 3 hoặc bảng 4.

Các ví dụ về sợi đối nghĩa chứa các nucleotit đã được cải biến được thể hiện trong bảng 3. Các ví dụ về sợi có nghĩa chứa các nucleotit đã được cải biến được thể hiện trong bảng 4.

Như được dùng trong bảng 3 và bảng 4, các ký hiệu dưới đây được dùng để chỉ các nucleotit đã được cải biến và các nhóm liên kết:

A	=	ađenosin-3′-phosphat;
C	=	xytiđin-3′-phosphat;
G	=	guanosin-3′-phosphat;
U	=	uriđin-3′-phosphat
I	=	inosin-3′-phosphat
a	=	2′-O-metylađenosin-3′-phosphat
as	=	2′-O-metylađenosin-3′-phosphorothioat
c	=	2′-O-metylxytiđin-3′-phosphat
cs	=	2′-O-metylxytiđin-3′-phosphorothioat
g	=	2′-O-metylguanosin-3′-phosphat
gs	=	2′-O-metylguanosin-3′-phosphorothioat
t	=	2′-O-metyl-5-metyluriđin-3′-phosphat

ts	=	2′-O-metyl-5-metyluriđin-3′-phosphorothioat
u	=	2′-O-metyluriđin-3′-phosphat
us	=	2′-O-metyluriđin-3′-phosphorothioat
i	=	2′-O-metylinosin-3′-phosphat
is	=	2′-O-metylinosin-3′-phosphorothioat
Af	=	2′-floađenosin-3′-phosphat
Afs	=	2′-floađenosin-3′-phosporothioat
Cf	=	2′-floxytiđin-3′-phosphat
Cfs	=	2′-floxytiđin-3′-phosphorothioat
Gf	=	2′-floguanosin-3′-phosphat
Gfs	=	2′-floguanosin-3′-phosphorothioat
Tf	=	2′-flo-5′-metyluriđin-3′-phosphat
Tfs	=	2′-flo-5′-metyluriđin-3′-phosphorothioat
Uf	=	2′-flouriđin-3′-phosphat
Ufs	=	2′-flouriđin-3′-phosphorothioat
A_{UNA}	=	2′,3′-seco-ađenosin-3′-phosphat
A_{UNAS}	=	2′,3′-seco-ađenosin-3′-phosphorothioat
C_{UNA}	=	2′,3′-seco-xytiđin-3′-phosphat
C_{UNAS}	=	2′,3′-seco-xytiđin-3′-phosphorothioat
G_{UNA}	=	2′,3′-seco-guanosin-3′-phosphat
G_{UNAS}	=	2′,3′-seco-guanosin-3′-phosphorothioat
U_{UNA}	=	2′,3′-seco-uriđin-3′-phosphat
U_{UNAS}	=	2′,3′-seco-uriđin-3′-phosphorothioat
a_2N	=	xem bảng 6
a_2Ns	=	xem bảng 6
(invAb)	=	đeoxyribonucleotit phi bazơ nghịch chuyển, xem bảng 6
(invAb)s	=	đeoxyribonucleotit-5′-phosphorothioat phi bazơ nghịch chuyển, xem bảng 6

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng hiểu được, trừ khi trình tự biểu thị khác (ví dụ, bằng liên kết phosphorothioat “s”), các monome nucleotit, khi có mặt trong oligonucleotit, được liên kết lẫn nhau nhờ liên kết 5’-3’-phosphođieste. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ, việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này làm thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 1A đến 10D thể

hiện các cấu trúc hóa học và các hình 11A đến 11E thể hiện sơ đồ của tất cả liên kết giữa các nucleosit ở một số tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 nhất định). Hơn thế nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng hiểu được rằng nucleotit tận cùng ở đầu tận cùng 3' của trình tự oligonucleotit nhất định sẽ thường có nhóm hyđroxyl (-OH) ở vị trí 3' tương ứng của monome nhất định thay cho nhóm phosphat *ex vivo*. Ngoài ra, đối với các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, khi xem xét sợi tương ứng 5' → 3', các gốc phi bazơ nghịch chuyển được cài xen vào sao cho vị trí 3' của đeoxyriboza được liên kết ở đầu tận cùng 3' của monome trước đó trên sợi tương ứng (ví dụ, xem các hình 1A đến 10D và bảng 6). Hơn thế nữa, như người có hiểu biết trong lĩnh vực này dễ dàng hiểu và nhận thức được, trong khi các cấu trúc hóa học của phosphorothioat được bộc lộ trong bản mô tả này thường thể hiện anion trên nguyên tử lưu huỳnh, sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất hỗ biến của phosphorothioat (ví dụ, khi nguyên tử lưu huỳnh có liên kết đôi và anion nằm trên nguyên tử oxy). Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác trong bản mô tả này, hiểu biết đó của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được áp dụng khi mô tả các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 và các chế phẩm của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này.

Một số ví dụ về các phối tử hướng đích, các nhóm hướng đích, và các nhóm liên kết được dùng với các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được nêu dưới đây trong bảng 6. Cụ thể hơn, các nhóm hướng đích và các nhóm liên kết (mà cùng nhau có thể tạo ra phối tử hướng đích) bao gồm các loại dưới đây, mà các cấu trúc hóa học của chúng được nêu dưới đây trong bảng 6: (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. Mỗi sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa có thể có phối tử hướng đích,

nhóm hướng đích, hoặc nhóm liên kết bất kỳ được liệt kê trong bản mô tả này, cũng như các nhóm khác, đã được tiếp hợp với đầu 5′ và/hoặc đầu 3′ của trình tự.

Bảng 3. Trình tự của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13

Mã định danh của sợi đối nghĩa	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	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
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

Mã định danh của sợi đối nghĩa	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	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
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
AM08347-AS	asAfsgsAfaGfU$_{UNA}$GfcUfuUfuGfuGfaUfcCfsc	158	AAGAAGUGCUUUUGUGAUCCC	257

Mã định danh của sợi đối nghĩa	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.
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

Bảng 4. Các trình tự của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13

Mã số định danh của sợi có nghĩa:	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.
AM08049-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfAfCfucuauucugas(invAb)	166	GACGGUGCAACUCUAUUCUGA	260
AM08051-SS	(NAG37)s(invAb)sugaggucaAfCfAfuccuaggacas(invAb)	167	UGAGGUCAACAUCCUAGGACA	261
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)succuaggaCfAfUfuuuggaucas(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)sgccuaggaCfAfUfuuuggaucas(invAb)	177	GCCUAGGACAUUUUUGGAUCA	271
AM08191-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaggaCfAfUfuuuugiaucas(invAb)	16	GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA	11
AM08235-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuucugaUfCfAfccaucaucuas(invAb)	179	GCUUCUGAUCACCAUCAUCUA	273
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

Mã số định danh của sợi có nghĩa:	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.
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
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
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

Mã số định danh của sợi có nghĩa:	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ cơ sở (5′ → 3′) (được thể hiện là trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.
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
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-aminoađenin nucleotit

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo ra bằng cách ghép mỗi sợi đối nghĩa với sợi có nghĩa. Sợi có nghĩa chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 4 có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 3, với điều kiện hai trình tự có một vùng có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% trên trình tự gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit liền kề.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi đối nghĩa trong bảng 3. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này khác ở 0, 1, 2, hoặc 3 nucleotit so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong bảng 4.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự nucleotit của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự của các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 1 đến 17, 2 đến 17, 1 đến 18, 2 đến 18, 1 đến 19, 2 đến 19, 1 đến 20, 2 đến 20, 1 đến 21, hoặc 2 đến 21, của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3. Theo các phương án nhất định, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa hoặc bao gồm trình tự đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong bảng 3.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự nucleotit của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa trình tự của các nucleotit (từ đầu 5′ → đầu 3′) 1 đến 17, 2 đến 17, 3 đến 17, 4 đến 17, 1 đến 18, 2 đến 18, 3 đến 18, 4 đến 18, 1 đến 19, 2 đến 19, 3 đến 19, 4 đến 19, 1 đến 20, 2 đến 20, 3 đến 20, 4 đến 20, 1 đến 21, 2 đến 21, 3 đến 21, hoặc 4 đến 21, của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4. Theo các phương án nhất định, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa hoặc

bao gồm trình tự đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong bảng 4.

Đối với các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) có thể bổ trợ một cách hoàn hảo cho gen HSD17B13, hoặc có thể không bổ trợ cho gen HSD17B13. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) là U, A, hoặc dT (hoặc phiên bản được cải biến của chúng). Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu 5′ → đầu 3′) tạo nên cặp bazơ A:U hoặc U:A với sợi có nghĩa.

Sợi có nghĩa chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 4 có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự liệt kê trong bảng 2 hoặc bảng 3, với điều kiện hai trình tự có vùng có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% trên trình tự gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit liền kề. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có sợi có nghĩa chứa trình tự đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong bảng 4, và sợi đối nghĩa chứa trình tự được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong bảng 3. Một số ghép cặp trình tự tiêu biểu nhất định được minh họa bằng các mã định danh phức kép thể hiện trong bảng 5.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa, chỉ bao gồm, hoặc chủ yếu gồm phức kép được thể hiện bằng mã định danh bất kỳ trong số các mã định danh phức kép đã thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa các trình tự nucleotit của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của phức kép bất kỳ trong số các phức kép được thể hiện bằng mã định danh bất kỳ trong số các mã định danh phức kép đã được thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa các trình tự nucleotit của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của phức kép bất kỳ trong số các phức kép được thể hiện bằng mã định danh bất kỳ trong số các mã định danh phức kép đã được bộc lộ trong bản mô tả này và nhóm hướng đích và/hoặc nhóm liên kết, trong đó nhóm hướng đích và/hoặc nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị (tức là đã tiếp hợp) với sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can

thiệp HSD17B13 bao gồm các trình tự nucleotit đã được cải biến của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của mã định danh bất kỳ trong số các mã định danh phức kép đã được thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa các trình tự nucleotit đã được cải biến của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của mã định danh bất kỳ trong số các mã định danh phức kép bộc lộ trong bản mô tả này và nhóm hướng đích và/hoặc nhóm liên kết, trong đó nhóm hướng đích và/hoặc nhóm liên kết được liên kết cộng hóa trị với sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có các trình tự nucleotit của phức kép bất kỳ trong số các phức kép sợi đối nghĩa/sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 5, và còn chứa nhóm hướng đích hoặc phối tử hướng đích. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có các trình tự nucleotit của phức kép bất kỳ trong số các phức kép sợi đối nghĩa/sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 5, và còn chứa nhóm hướng đích của phối tử thụ thể asialoglycoprotein.

Nhóm hướng đích, có hoặc không có nhóm liên kết, có thể được liên kết với đầu tận cùng 5′ hoặc 3′ của sợi bất kỳ trong số các sợi có nghĩa và/hoặc đối nghĩa đã được bộc lộ trong các bảng 2, 3, và 4. Nhóm liên kết, có hoặc không có nhóm hướng đích, có thể được gắn vào đầu 5′ hoặc 3′ của sợi bất kỳ trong số các sợi có nghĩa và/hoặc đối nghĩa đã được bộc lộ trong các bảng 2, 3, và 4.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có các trình tự nucleotit của phức kép bất kỳ trong số các phức kép sợi đối nghĩa/sợi có nghĩa trong bảng 2 hoặc bảng 5, và còn chứa phối tử hướng đích được chọn từ nhóm bao gồm: (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, như được xác định trong bảng 6. Theo một số phương án, phối tử hướng đích là (NAG25) hoặc (NAG25)s như được xác định trong bảng 6. Theo các phương án khác, phối tử hướng đích là (NAG37) hoặc (NAG37)s như được xác định trong bảng 6.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có trình tự nucleotit đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa và/hoặc sợi có nghĩa trong bảng 3 hoặc bảng 4.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có trình tự nucleotit đã được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa và/hoặc sợi có nghĩa của phức kép bất kỳ trong số các phức kép trong Bảng 5, và còn chứa nhóm hướng đích của phối tử thụ thể asialoglycoprotein.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa, chỉ bao gồm, hoặc chủ yếu gồm phức kép bất kỳ trong số các phức kép trong Bảng 5.

Bảng 5. Các phức kép tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 với mã số định danh của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tương ứng

Mã số định danh phức kép	Mã số định danh sợi đối nghĩa	Mã số định danh sợi có nghĩa
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
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

Mã số định danh phức kép	Mã số định danh sợi đối nghĩa	Mã số định danh sợi có nghĩa
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
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

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được điều chế hoặc được cung cấp ở dạng muối, muối hỗn hợp, hoặc axit tự do. Các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này, sau khi phân phối đến tế bào biểu hiện gen HSD17B13, sẽ ức chế hoặc làm giảm thấp mức độ biểu hiện của một hoặc nhiều gen HSD17B13 *in vivo* và/hoặc *in vitro*.

Phối tử hoặc nhóm hướng đích, nhóm liên kết, và chất dẫn phân phối

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được tiếp hợp với một hoặc nhiều nhóm không là nucleotit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hướng đích, nhóm liên kết, phối tử hướng đích, polyme phân phối, hoặc chất dẫn phân phối. Nhóm không là nucleotit có thể làm tăng mức độ hướng đích, phân phối hoặc gắn tác nhân ARN can thiệp. Các ví dụ về các nhóm hướng đích và các nhóm liên kết được thể hiện trong bảng 6. Nhóm không là nucleotit có thể được liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng 3′ và/hoặc 5′ của sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 chứa nhóm không là nucleotit mà được liên kết với đầu tận cùng 3′ và/hoặc 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, nhóm không là nucleotit được liên kết với đầu 5′ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13. Nhóm không là nucleotit có thể được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với tác nhân ARN can thiệp thông qua chất liên kết/nhóm liên kết. Theo một số phương án, nhóm không là nucleotit được liên kết với tác nhân ARN can thiệp thông qua liên kết hoặc nhóm liên kết không ổn định, dễ phân cắt hoặc thuận nghịch.

Theo một số phương án, nhóm không là nucleotit làm gia tăng các tính chất dược động học hoặc phân bố sinh học của tác nhân ARN can thiệp hoặc thể tiếp hợp mà nó được gắn vào để cải thiện mức độ phân phối đặc hiệu với tế bào hoặc mô và mức độ hấp thu đặc hiệu với tế bào của tác nhân ARN can thiệp hoặc thể tiếp hợp. Theo một số phương án, nhóm không là nucleotit làm gia tăng mức độ nội nhập tế bào của tác nhân ARN can thiệp.

Các nhóm hướng đích hoặc các gốc hướng đích làm gia tăng các tính chất dược động học hoặc phân bố sinh học của thể tiếp hợp hoặc tác nhân ARN can thiệp mà chúng được gắn vào để làm cải thiện mức độ phân phối đặc hiệu với tế bào (kể cả, trong một vài trường hợp, đặc hiệu với cơ quan) và mức độ hấp thu vào đặc hiệu với tế bào (hoặc đặc hiệu với cơ quan) của thể tiếp hợp hoặc tác nhân ARN can thiệp. Nhóm hướng đích có thể có hóa trị một, hóa trị hai, hóa trị ba, hóa trị bốn, hoặc có hóa trị cao hơn đối với đích mà nó được hướng đến. Các nhóm hướng đích tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có ái lực đối với các phân tử bề mặt tế bào, các phối tử của thụ thể tế bào, các hapten, các kháng thể, các kháng thể đơn dòng, các đoạn kháng thể, và các giả kháng thể có ái lực đối với các phân tử bề mặt tế bào.

Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết với tác nhân ARN can thiệp bằng cách sử dụng nhóm liên kết, như nhóm liên kết PEG hoặc một, hai, hoặc ba gốc phi bazơ và/hoặc gốc ribitol (riboza phi bazơ), mà trong một số trường hợp có thể có tác dụng làm các nhóm liên kết. Theo một số phương án, phối tử hướng đích chứa cụm dẫn xuất của galactoza.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp có nhóm có hoạt tính phản ứng, như nhóm amin (trong bản mô tả này còn được gọi là amin), ở đầu tận cùng 5′ và/hoặc đầu tận cùng 3′. Nhóm có hoạt tính phản ứng tiếp đó có thể được sử dụng để gắn gốc hướng đích bằng cách áp dụng các phương pháp điển hình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, nhóm hướng đích chứa phối tử thụ thể asialoglycoprotein. Phối tử thụ thể asialoglycoprotein được dùng trong bản mô tả này là phối tử mà chứa hợp chất có ái lực với thụ thể asialoglycoprotein. Như đã được lưu ý trong bản mô tả này, thụ thể asialoglycoprotein được biểu hiện ở mức độ cao ở các tế bào gan. Theo một số phương án, phối tử thụ thể asialoglycoprotein bao gồm hoặc chứa một hoặc nhiều chất dẫn xuất của galactoza. Thuật ngữ chất dẫn xuất của galactoza được dùng trong bản mô tả này bao gồm cả galactoza và các chất dẫn xuất của galactoza có ái lực với thụ thể asialoglycoprotein mà bằng hoặc mạnh hơn ái lực của galactoza. Các chất dẫn xuất của galactoza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn

ở: galactoza, galactosamin, N-formylgalactosamin, N-axetyl-galactosamin, N-propionyl-galactosamin, N-n-butanoyl-galactosamin, và N-iso-butanoylgalactosamin (ví dụ, xem tài liệu: S.T. Iobst and K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686). Các chất dẫn xuất của galactoza, và các cụm chất dẫn xuất của galactoza, mà là hữu ích để hướng đích *in vivo* các oligonucleotit và các phân tử khác đến gan là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem tài liệu: Baenziger and Fiete, 1980, *Cell*, 22, 611-620; Connolly *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.*, 257, 939-945).

Các chất dẫn xuất của galactoza đã được dùng để hướng đích các phân tử đến các tế bào gan *in vivo* thông qua liên kết của chúng với thụ thể asialoglycoprotein đã được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào gan. Liên kết của các phối tử thụ thể asialoglycoprotein với (các) thụ thể asialoglycoprotein tạo điều kiện cho việc hướng đích đặc hiệu với tế bào đến các tế bào gan và quá trình nội nhập tế bào của phân tử vào các tế bào gan. Các phối tử của thụ thể asialoglycoprotein có thể là monome (ví dụ, có một chất dẫn xuất của galactoza, còn được gọi là hóa trị một hoặc một càng) hoặc multime (ví dụ, có nhiều chất dẫn xuất của galactoza). Chất dẫn xuất của galactoza hoặc cụm dẫn xuất galactoza có thể được gắn vào đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc điều chế các phối tử hướng đích, như cụm dẫn xuất galactozas, bộc lộ, ví dụ, trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2018/044350 của Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2017/156012 của Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., nội dung của cả hai tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ cụm dẫn xuất galactoza được dùng trong bản mô tả này chứa phân tử có hai đến bốn chất dẫn xuất tận cùng của galactoza. Chất dẫn xuất tận cùng của galactoza được gắn vào phân tử thông qua cacbon C-1 của nó. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza là cấu trúc tam phân dẫn xuất của galactoza (còn được gọi là chất dẫn xuất ba râu của galactoza hoặc chất dẫn xuất hóa trị ba của galactoza). Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza chứa N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza chứa ba N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza là cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza

(còn được gọi là chất dẫn xuất bốn râu của galactoza hoặc chất dẫn xuất hóa trị bốn của galactoza). Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza chứa bốn N-axetyl-galactosamin.

Thuật ngữ cấu trúc tam phân dẫn xuất của galactoza được dùng trong bản mô tả này chứa ba chất dẫn xuất của galactoza, mỗi chất được liên kết với điểm nhánh trung tâm. Thuật ngữ cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza được dùng trong bản mô tả này chứa bốn chất dẫn xuất của galactoza, mỗi chất được liên kết với điểm nhánh trung tâm. Các chất dẫn xuất của galactoza có thể được gắn vào điểm nhánh trung tâm thông qua cacbon C-1 của sacarit. Theo một số phương án, các chất dẫn xuất của galactoza được liên kết với điểm nhánh thông qua các chất liên kết hoặc các phần tử đệm. Theo một số phương án, nhóm liên kết hoặc phần tử đệm là phần tử đệm ưa nước linh hoạt, như nhóm PEG (ví dụ, xem bằng sáng chế Mỹ số 5,885,968; Biessen *et al.*, *J. Med. Chem.* 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). Theo một số phương án, phần tử đệm PEG là phần tử đệm PEG_3. Điểm nhánh có thể là phân tử nhỏ bất kỳ mà cho phép gắn ba chất dẫn xuất của galactoza và còn cho phép gắn điểm nhánh vào tác nhân ARN can thiệp. Ví dụ về nhóm điểm nhánh là đi-lysin hoặc đi-glutamat. Việc gắn điểm nhánh vào tác nhân ARN can thiệp có thể xảy ra thông qua nhóm liên kết hoặc phần tử đệm. Theo một số phương án, nhóm liên kết hoặc phần tử đệm chứa phần tử đệm ưa nước linh hoạt, như nhưng không chỉ giới hạn ở, phần tử đệm PEG. Theo một số phương án, nhóm liên kết chứa nhóm liên kết cứng, như nhóm mạch vòng. Theo một số phương án, chất dẫn xuất của galactoza chứa hoặc bao gồm N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza bao gồm cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là tetrame N-axetyl-galactosamin.

Các phương án theo sáng chế bao gồm các dược phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đến tế bào ở gan *in vivo*. Các dược phẩm này có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã tiếp hợp với cụm dẫn xuất galactoza. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất galactoza bao gồm cấu trúc tam phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là trime N-axetyl-galactosamin, hoặc

cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là tetrame N-axetyl-galactosamin.

Phối tử hướng đích hoặc nhóm hướng đích có thể được liên kết với đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các phối tử hướng đích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (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), và (NAG39)s như được xác định trong bảng 6. Các nhóm hướng đích và các phối tử hướng đích khác, kể cả các phối tử hướng đích cụm galactoza, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, nhóm liên kết được tiếp hợp với tác nhân ARN can thiệp. Nhóm liên kết tạo điều kiện thuận lợi cho việc liên kết cộng hóa trị của tác nhân với nhóm hướng đích, polyme phân phối, hoặc chất dẫn phân phối. Nhóm liên kết có thể được liên kết với đầu 3′ và/hoặc đầu 5′ của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, nhóm liên kết được liên kết với sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, nhóm liên kết được tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ hoặc đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, nhóm liên kết được tiếp hợp với đầu 5′ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Các ví dụ về nhóm liên kết, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các nhóm có hoạt tính phản ứng như các amin bậc nhất và các alkyn, các nhóm alkyl, các nucleotit phi bazơ, ribitol (riboza phi bazơ), và/hoặc các nhóm PEG.

Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết nội bộ với nucleotit trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số

phương án, nhóm hướng đích được liên kết với tác nhân ARN can thiệp thông qua nhóm liên kết.

Phần liên kết hoặc nhóm liên kết là sự kết nối giữa hai nguyên tử mà kết nối một nhóm hóa học (như tác nhân ARN can thiệp) hoặc đoạn đang được quan tâm với nhóm hóa học khác (như nhóm hướng đích hoặc polyme phân phối) hoặc đoạn đang được quan tâm khác thông qua một hoặc nhiều liên kết cộng hóa trị. Mối liên kết không ổn định chứa liên kết không ổn định. Liên kết có thể tùy ý bao gồm phần tử đệm mà làm tăng khoảng cách giữa hai nguyên tử kết nối. Phần tử đệm còn có thể bổ sung tính linh hoạt và/hoặc chiều dài cho liên kết. Các phần tử đệm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm alkyl, các nhóm alkenyl, các nhóm alkynyl, các nhóm aryl, các nhóm aralkyl, các nhóm aralkenyl, và các nhóm aralkynyl; mà mỗi nhóm có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, dị vòng, axit amin, nucleotit, và sacarit. Các nhóm đệm là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và danh mục nêu trên không nhằm giới hạn phạm vi của bản mô tả này.

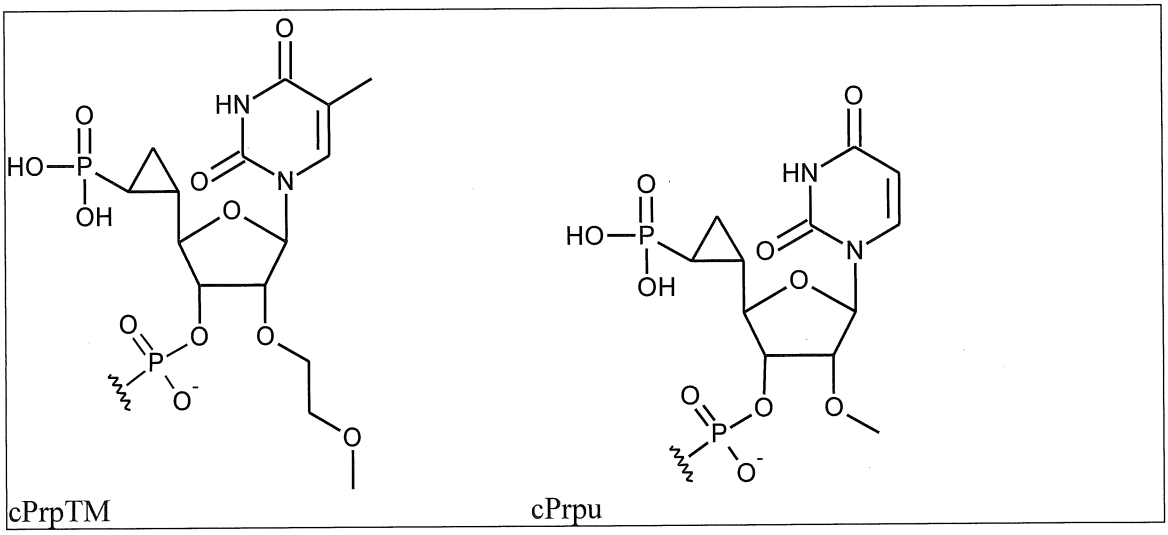
Theo một số phương án, khi hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp được bao gồm trong một chế phẩm, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp có thể được liên kết với cùng một nhóm hướng đích hoặc hai nhóm hướng đích khác nhau (tức là các nhóm hướng đích có công thức hóa học khác nhau). Theo một số phương án, các nhóm hướng đích được liên kết với các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này mà không sử dụng thêm nhóm liên kết. Theo một số phương án, chính nhóm hướng đích được thiết kế có nhóm liên kết hoặc vị trí khác để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp hợp dễ dàng. Theo một số phương án, khi hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bao gồm thành một, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp có thể sử dụng cùng một phần liên kết hoặc các nhóm liên kết khác nhau (tức là các nhóm liên kết có công thức hóa học khác nhau).

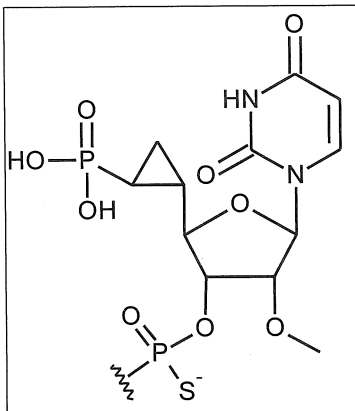
Trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được liệt kê trong các bảng 2, 3, hoặc 4, cho dù được cải biến hoặc không được cải biến, có thể chứa (các) nhóm hướng đích hoặc (các) nhóm liên kết 3′ và/hoặc 5′. Trình tự bất kỳ trong số các trình tự của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã

được liệt kê trong bảng 3 hoặc bảng 4, hoặc được bộc lộ theo cách khác trong bản mô tả này, mà chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′, theo cách khác có thể không chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′, hoặc có thể chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′ khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại được thể hiện trong bảng 6. Phức kép bất kỳ trong số các phức kép của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 liệt kê trong bảng 5, cho dù được cải biến hoặc không được cải biến, còn có thể bao gồm nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại được thể hiện trong bảng 6, và nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết có thể được gắn vào đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của phức kép tác nhân ARN can thiệp HSD17B13.

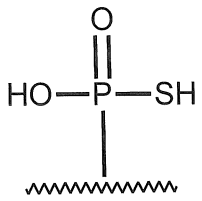
Các ví dụ về các nhóm hướng đích và các nhóm liên kết (mà khi kết hợp có thể tạo ra các phối tử hướng đích) được thể hiện trong bảng 6. Bảng 4 thể hiện một số phương án của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết được liên kết với đầu 5′ hoặc 3′.

Bảng 6. Các cấu trúc thể hiện các nucleotit khác nhau đã được cải biến, các phối tử hướng đích hoặc các nhóm hướng đích, các gốc chóp, và các nhóm liên kết

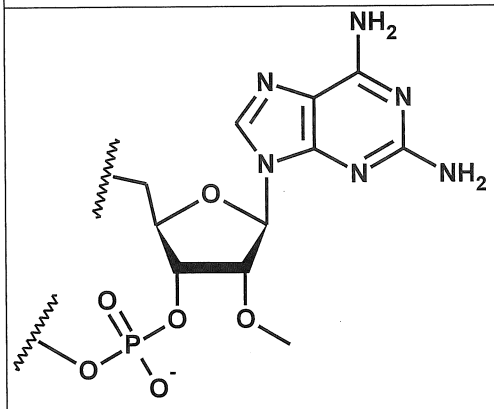




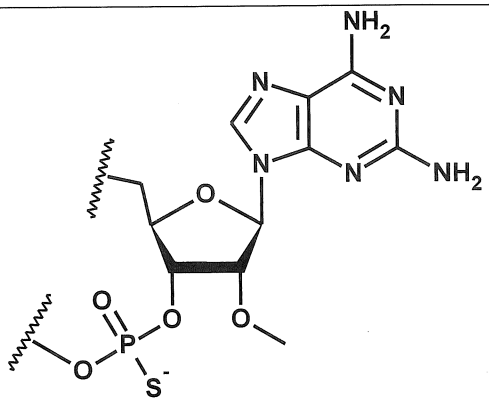
cPrpus



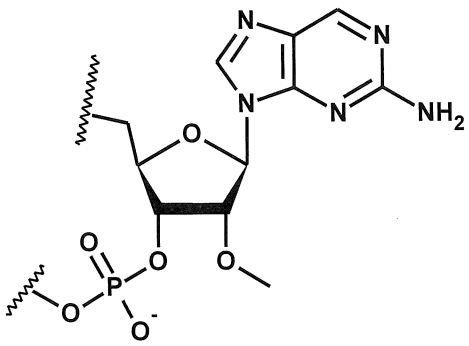
sp



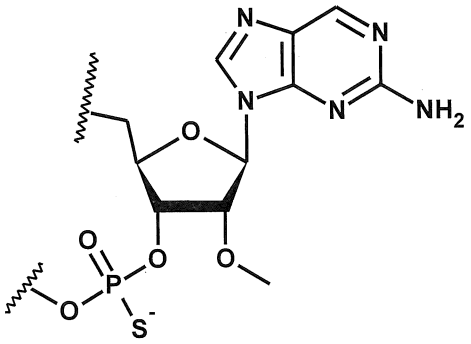
a_2N



a_2Ns



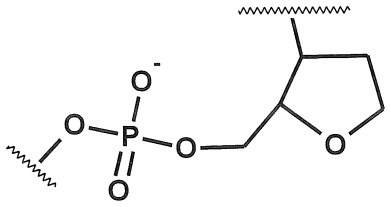
pu_2N



pu_2Ns

Khi được đặt ở vị trí bên trong oligonucleotit:

liên kết về phía đầu 5' của oligonucleotit

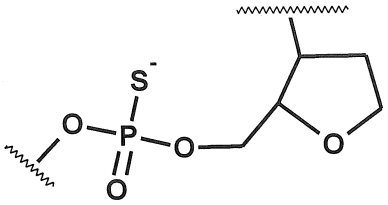


liên kết về phía đầu 3' của oligonucleotit

(invAb)

Khi được đặt ở vị trí bên trong oligonucleotit:

liên kết về phía đầu 5' của oligonucleotit

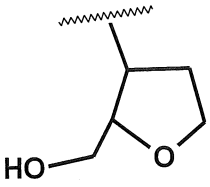


liên kết về phía đầu 3' của oligonucleotit

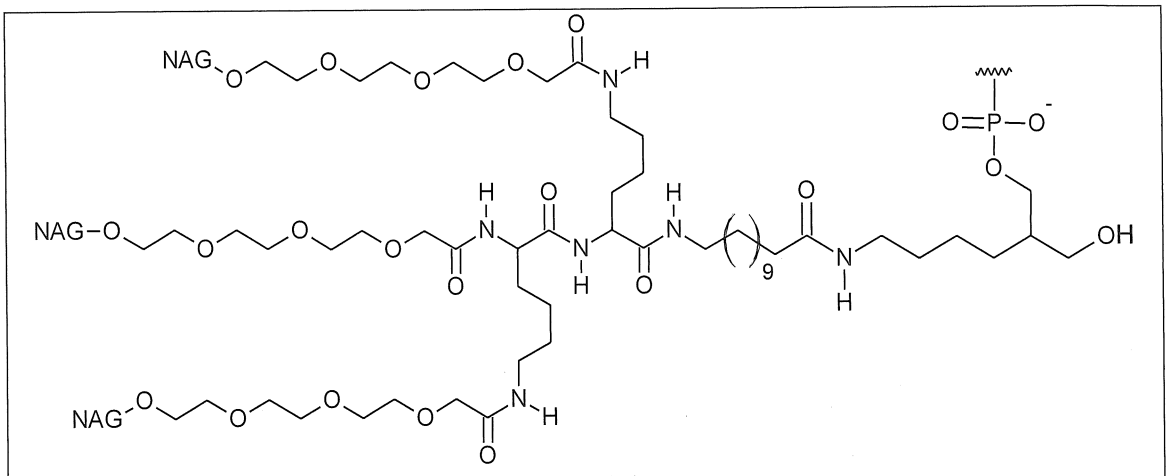
(invAb)s

Khi được đặt ở đầu tận cùng 3′ của oligonucleotit:

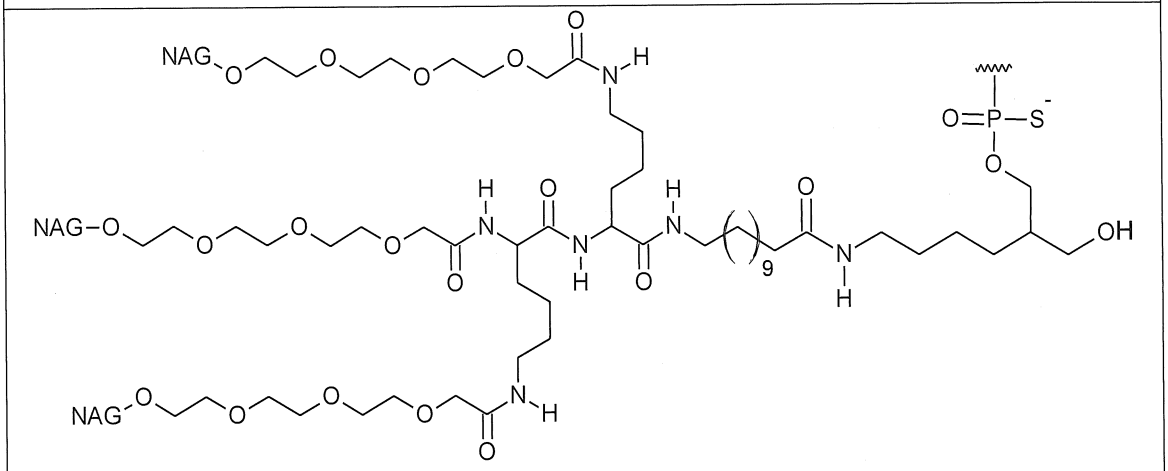
liên kết về phía đầu 5' của oligonucleotit



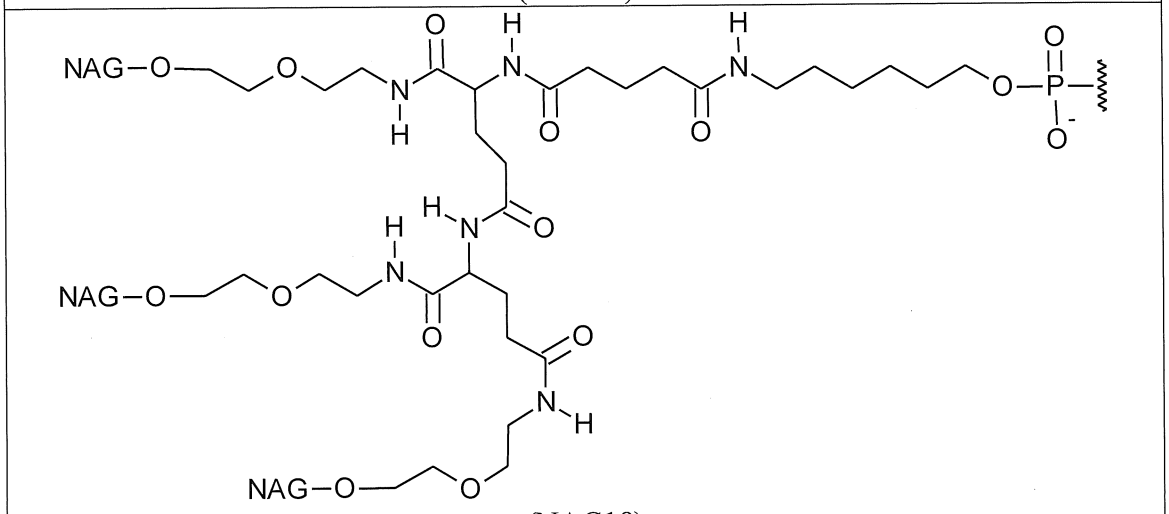
(invAb)



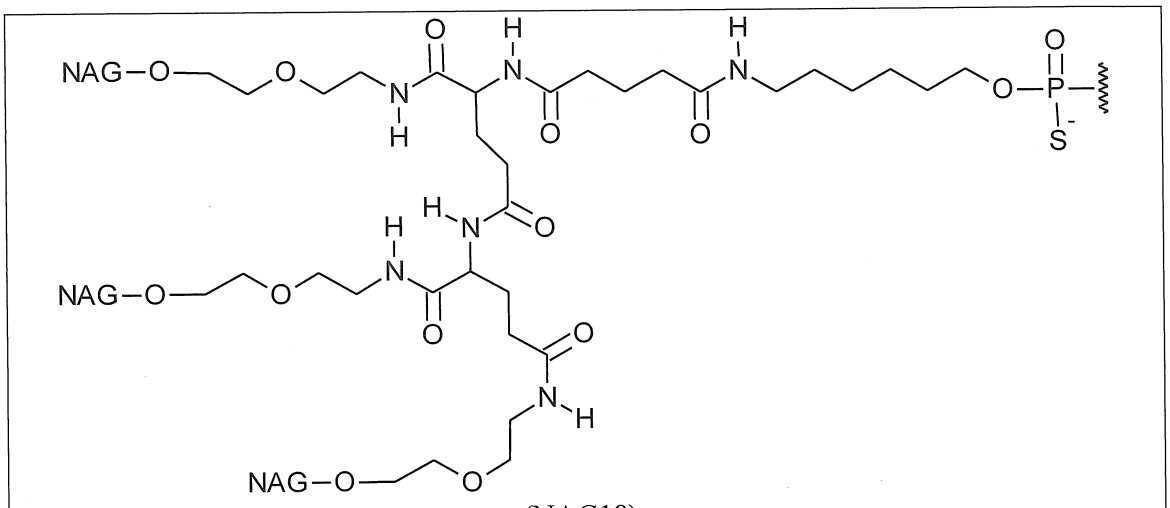
(NAG13)



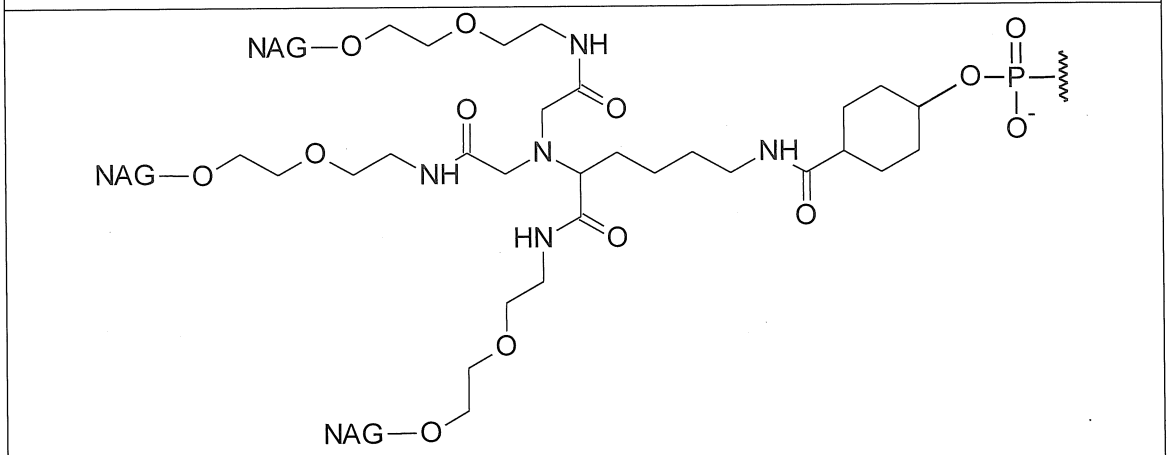
(NAG13)s



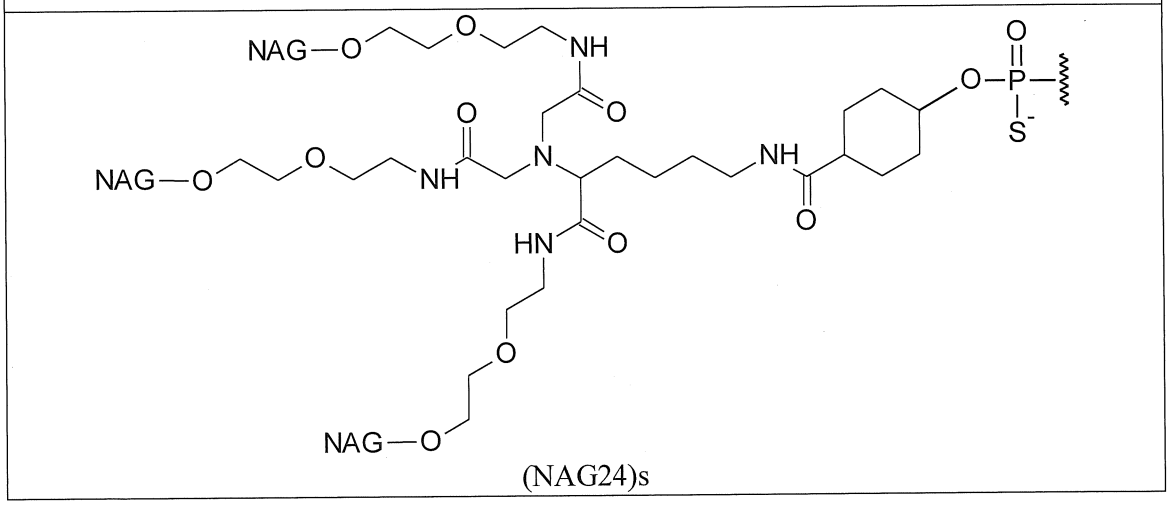
(NAG18)



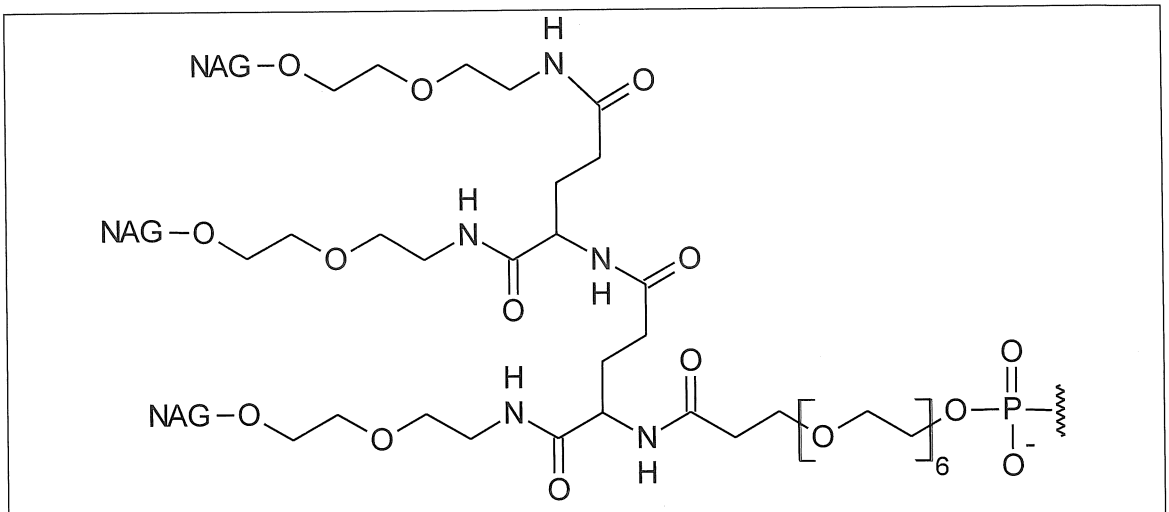
(NAG18)s



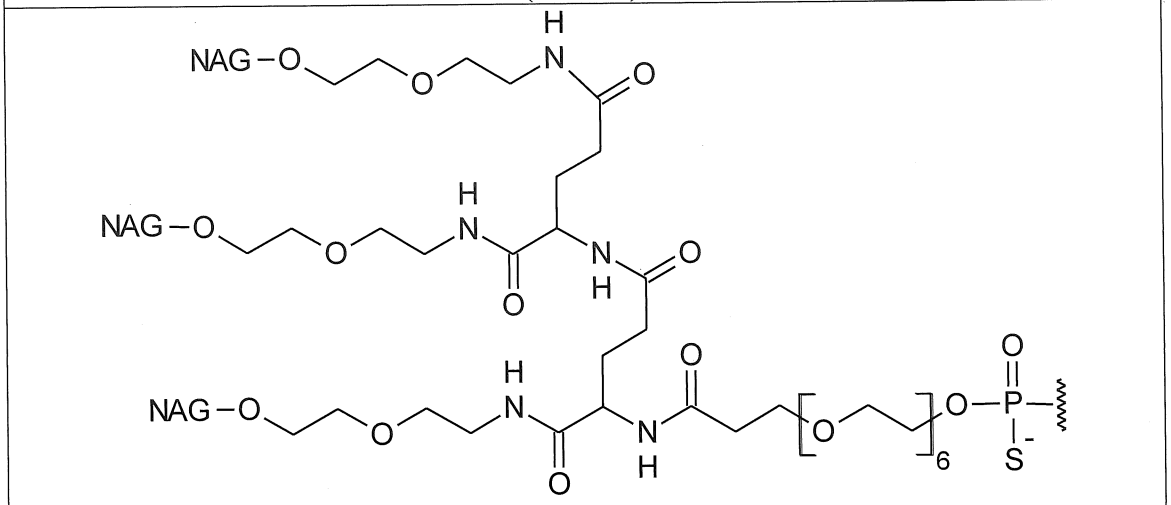
(NAG24)



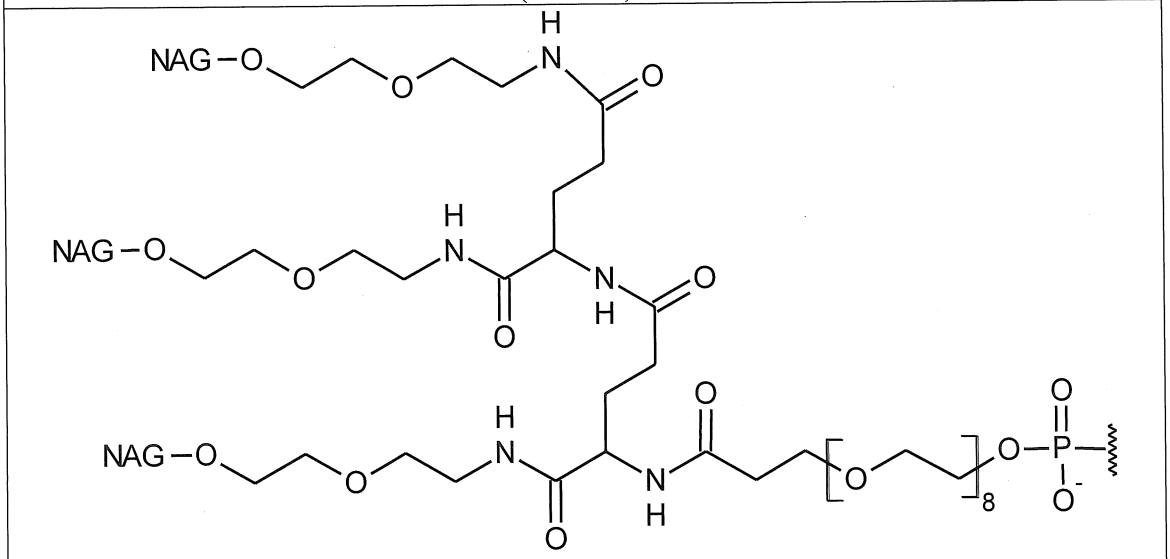
(NAG24)s



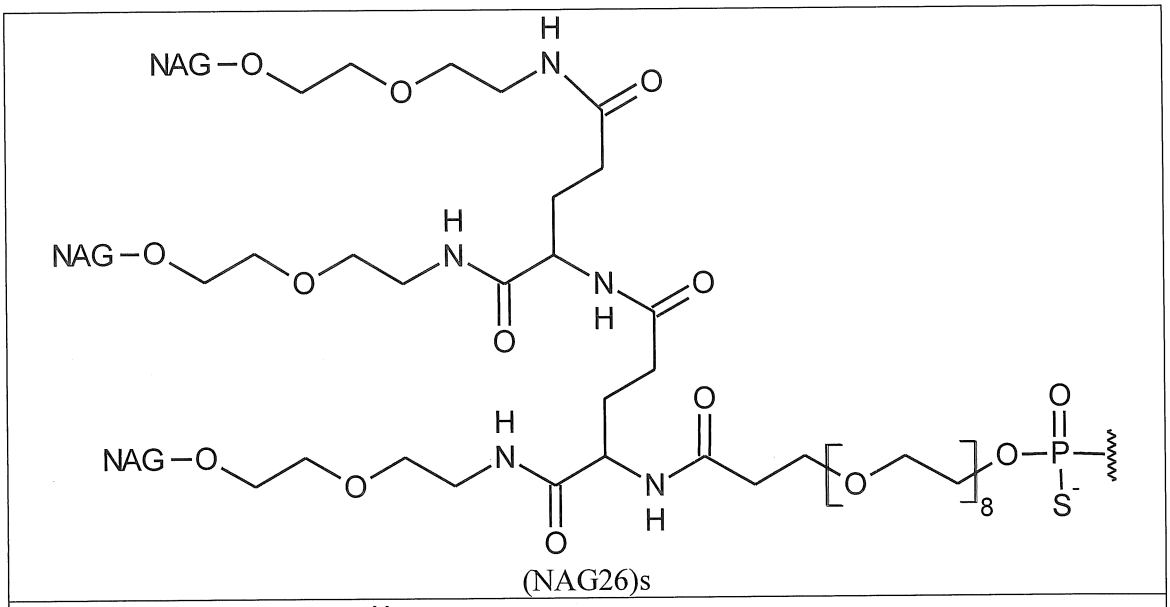
(NAG25)



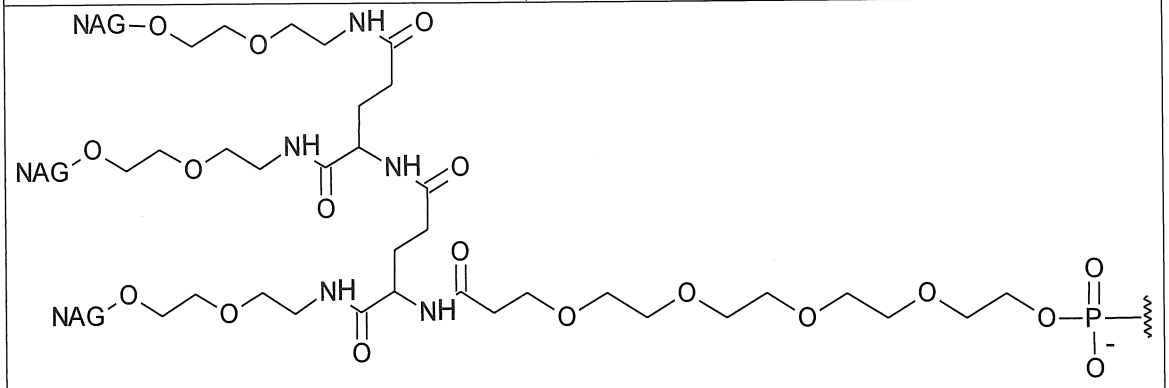
(NAG25)s



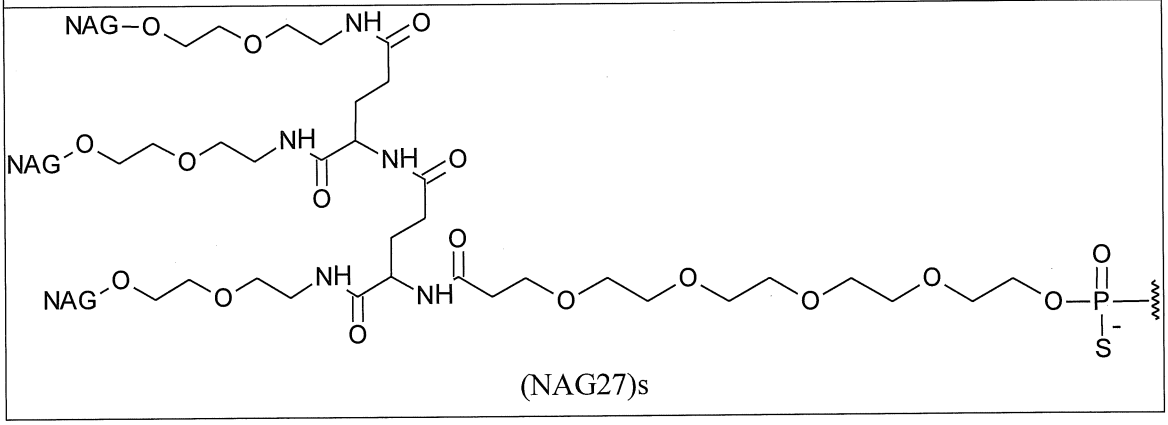
(NAG26)



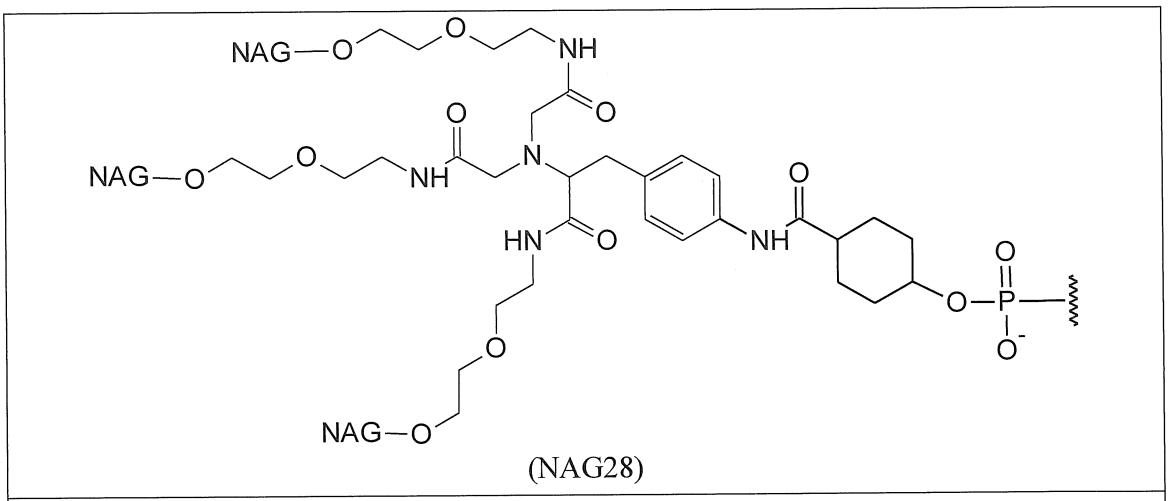
(NAG26)s



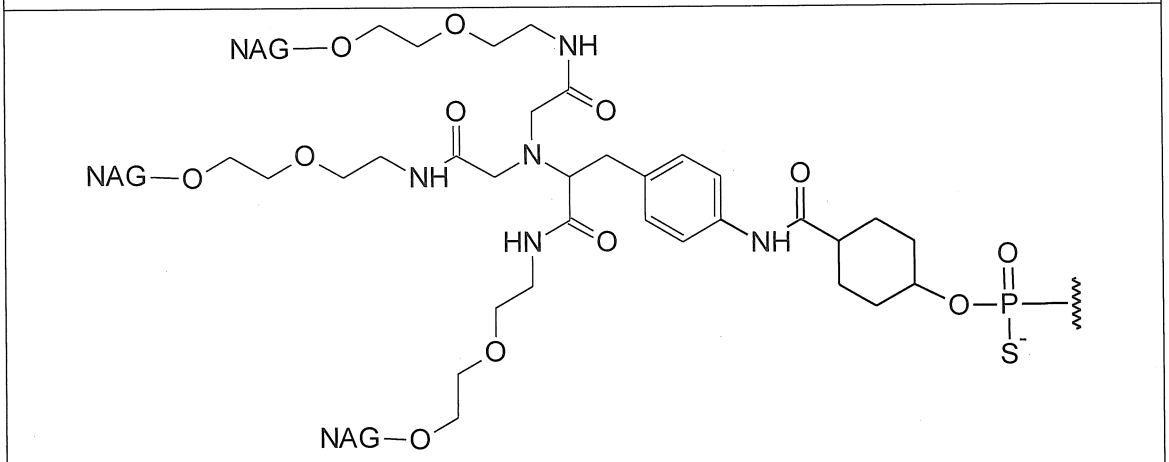
(NAG27)



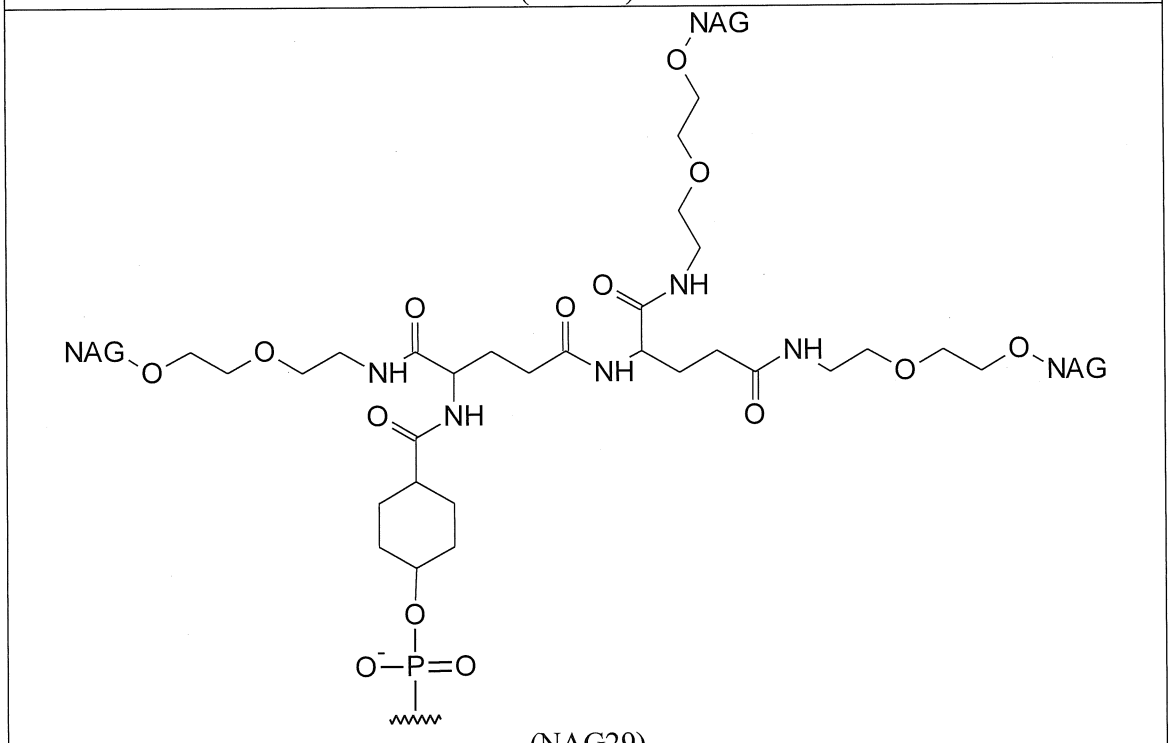
(NAG27)s



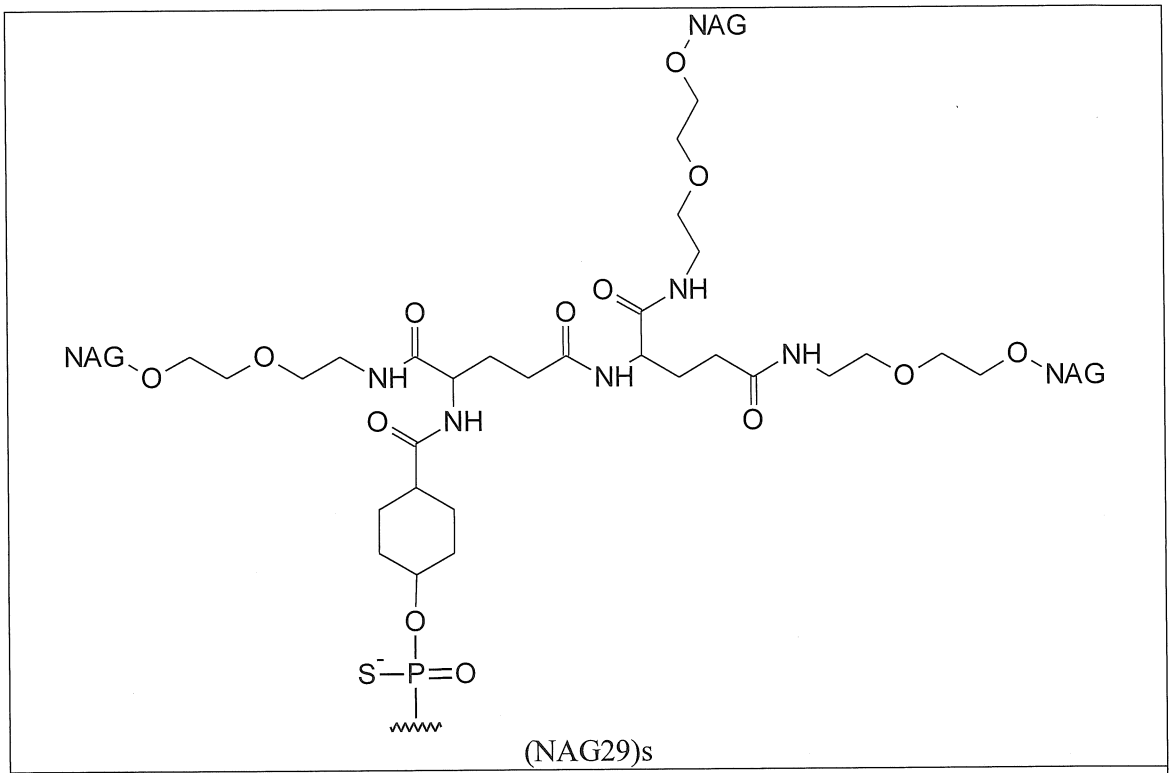
(NAG28)



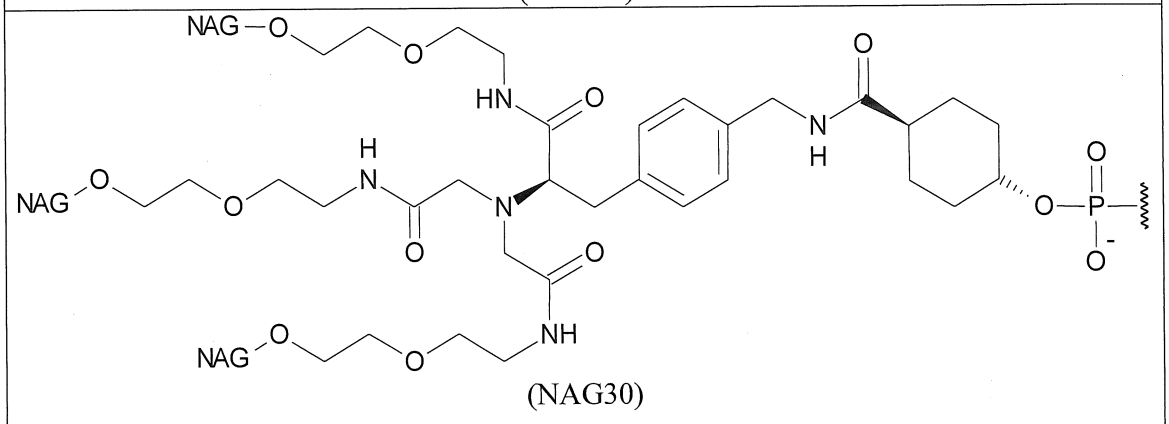
(NAG28)s



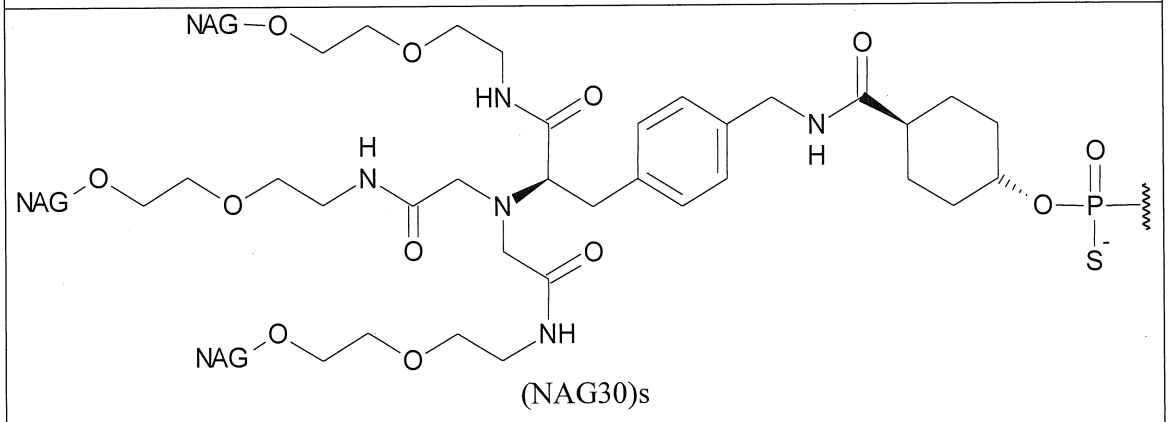
(NAG29)



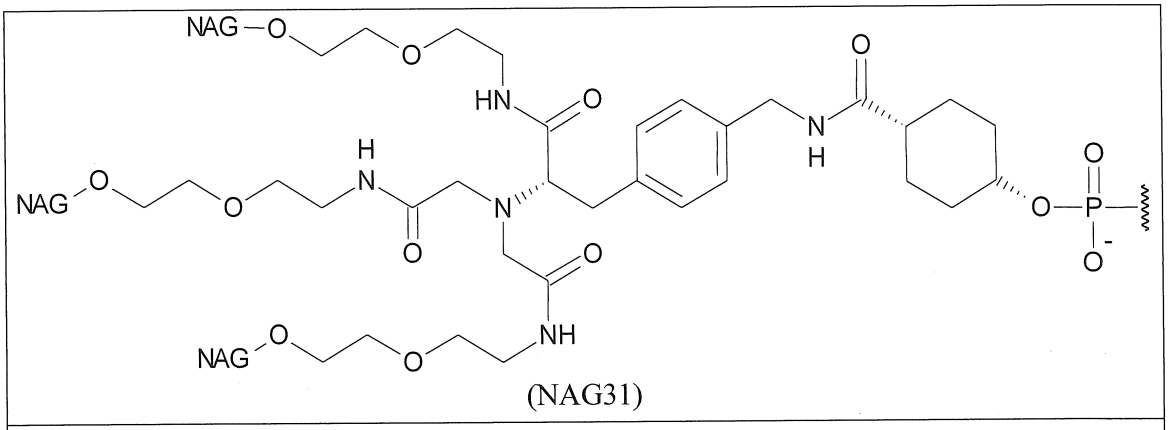
(NAG29)s



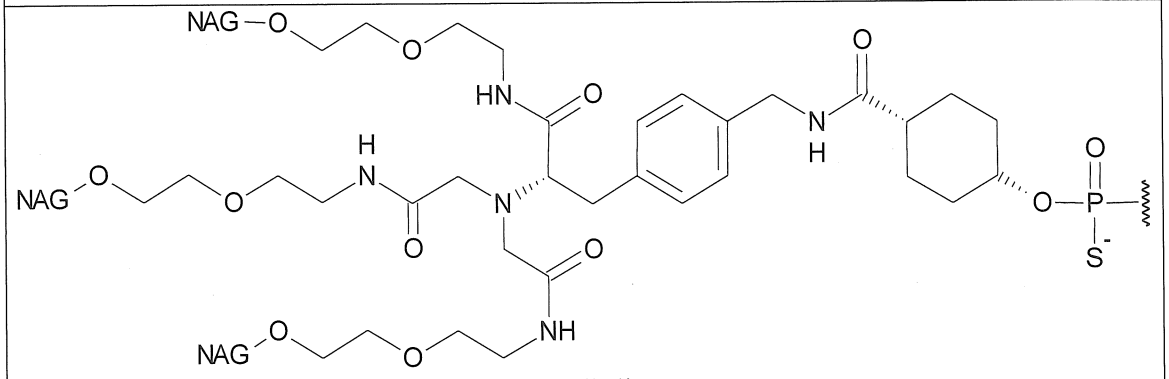
(NAG30)



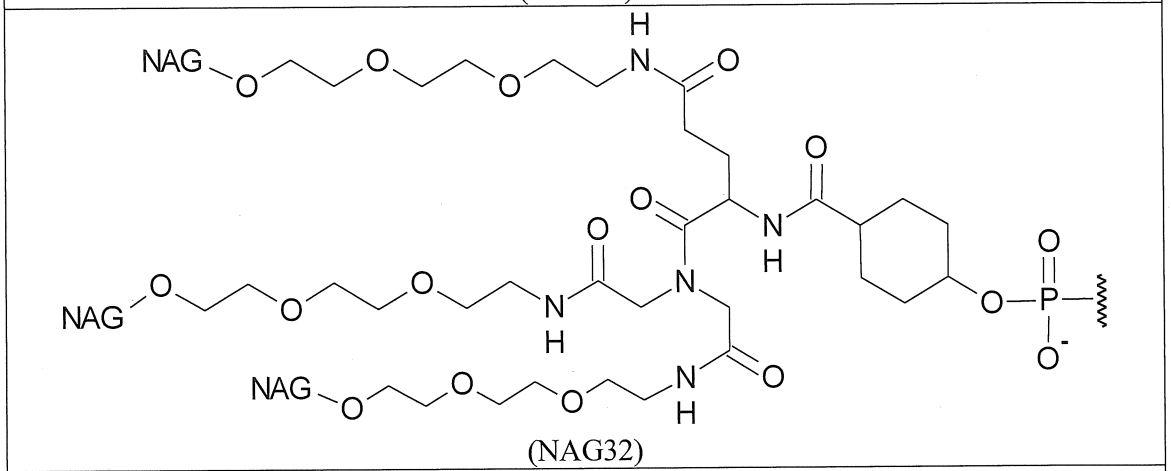
(NAG30)s



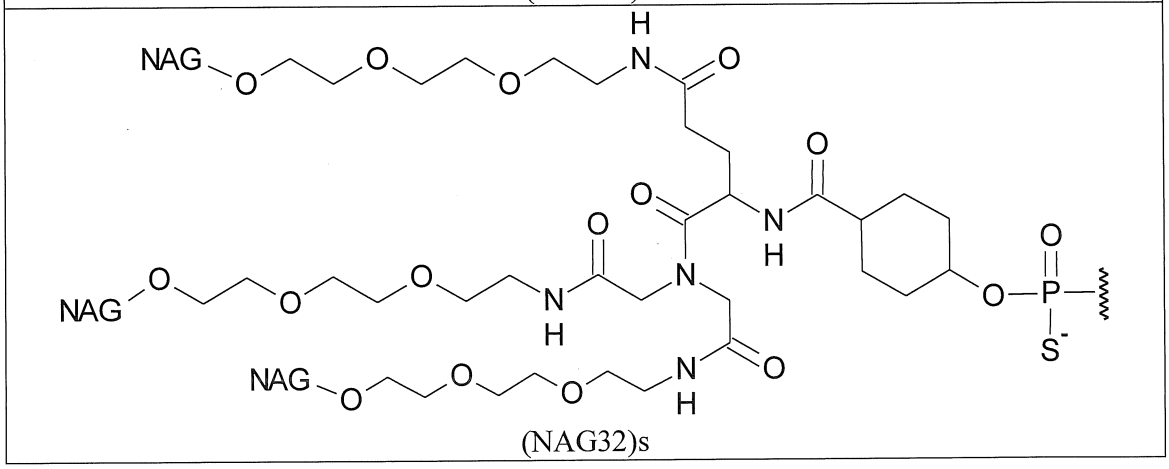
(NAG31)



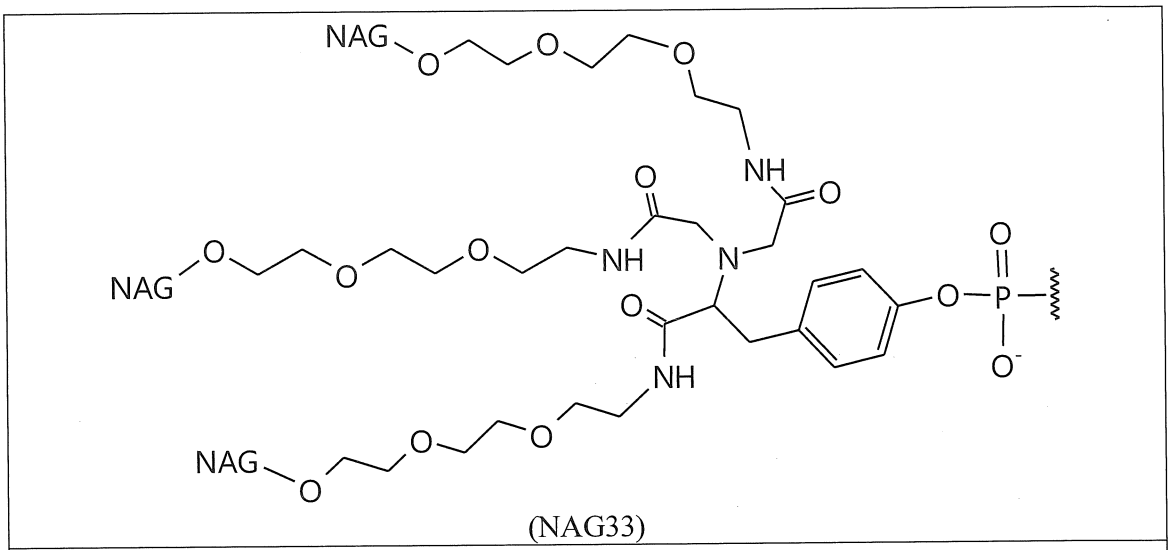
(NAG31)s



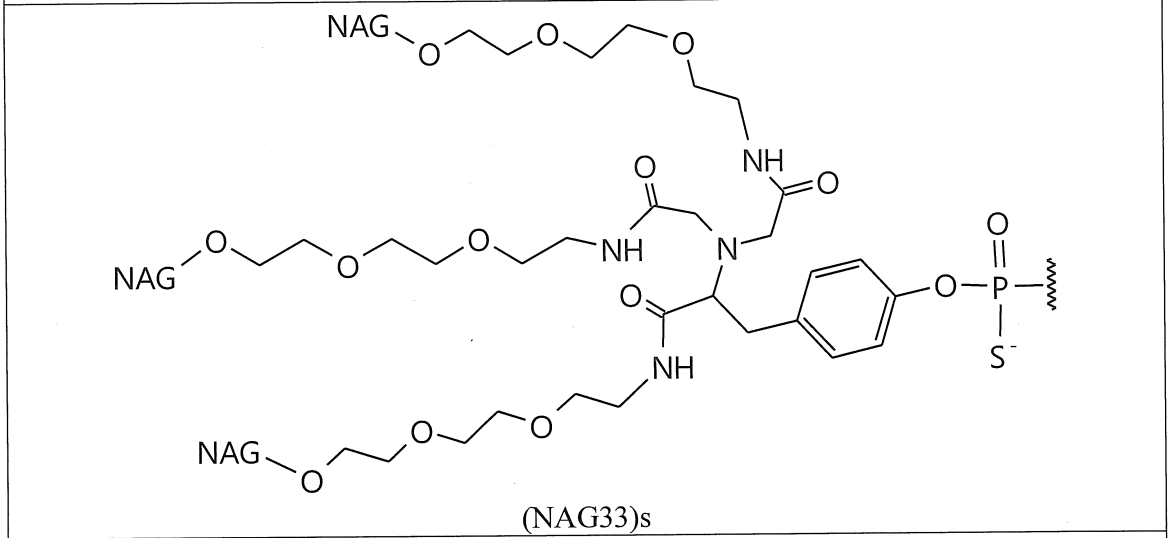
(NAG32)



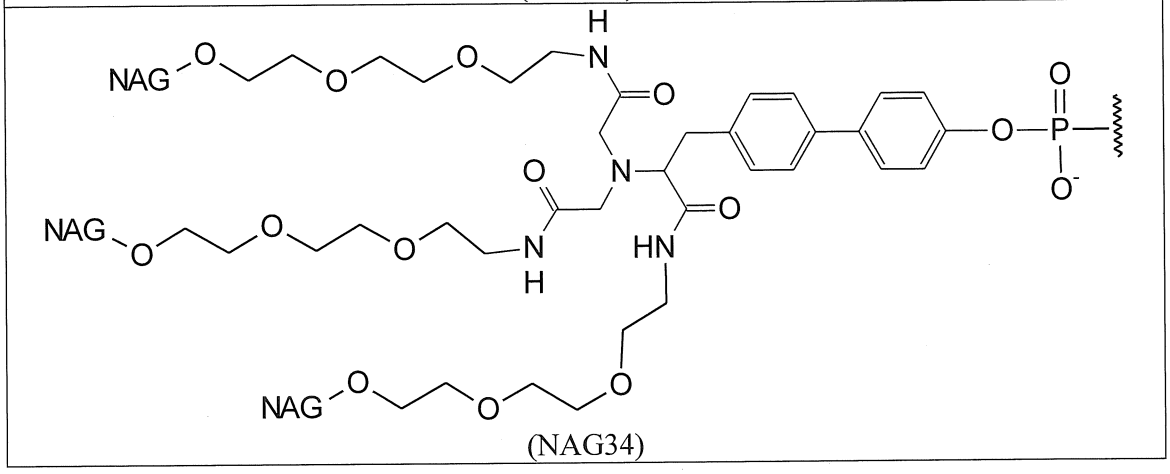
(NAG32)s



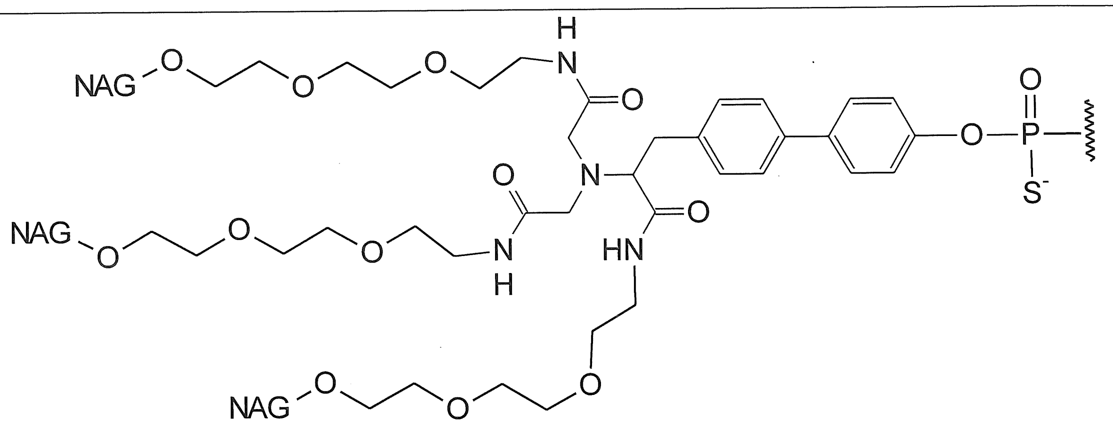
(NAG33)



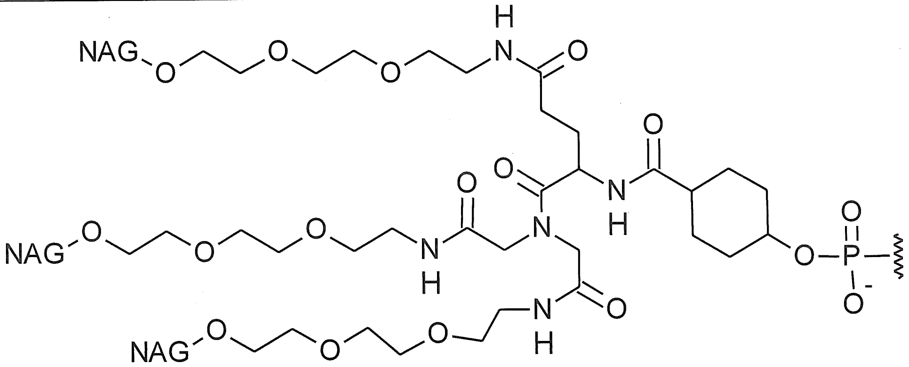
(NAG33)s



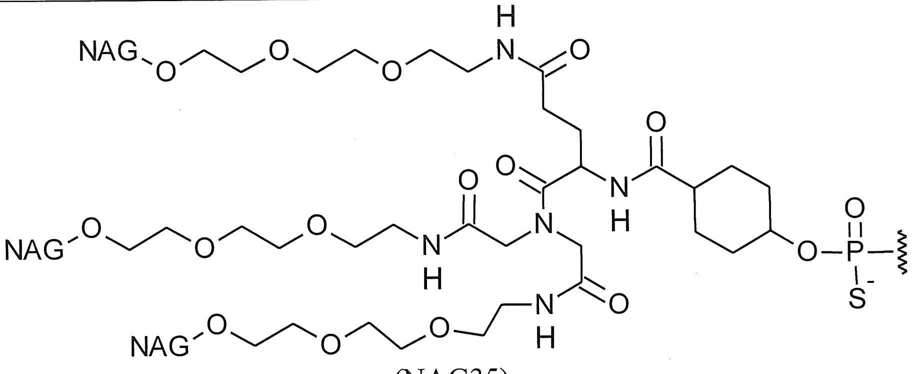
(NAG34)



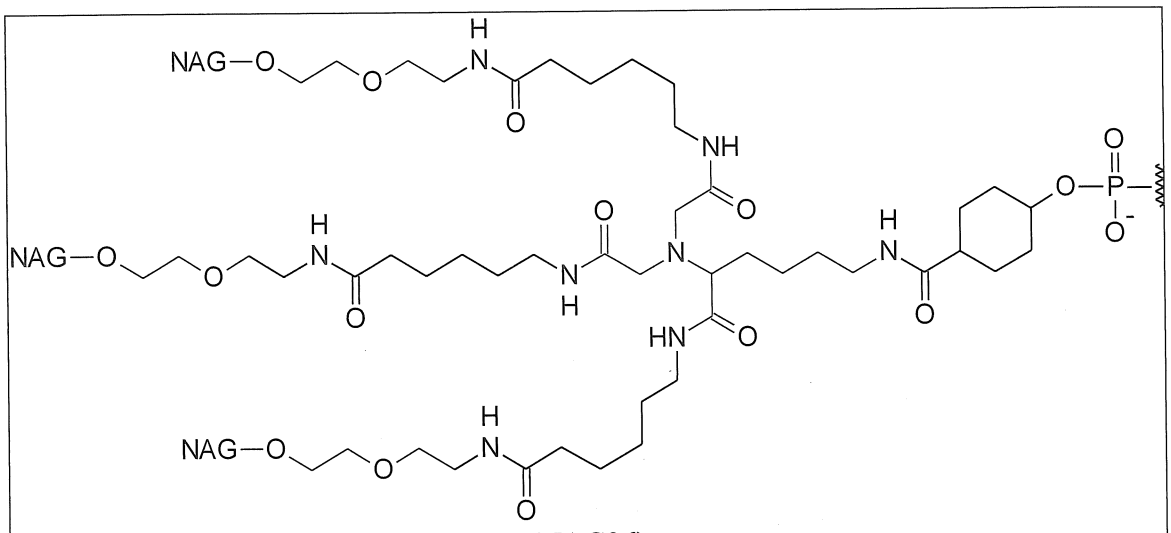
(NAG34)s



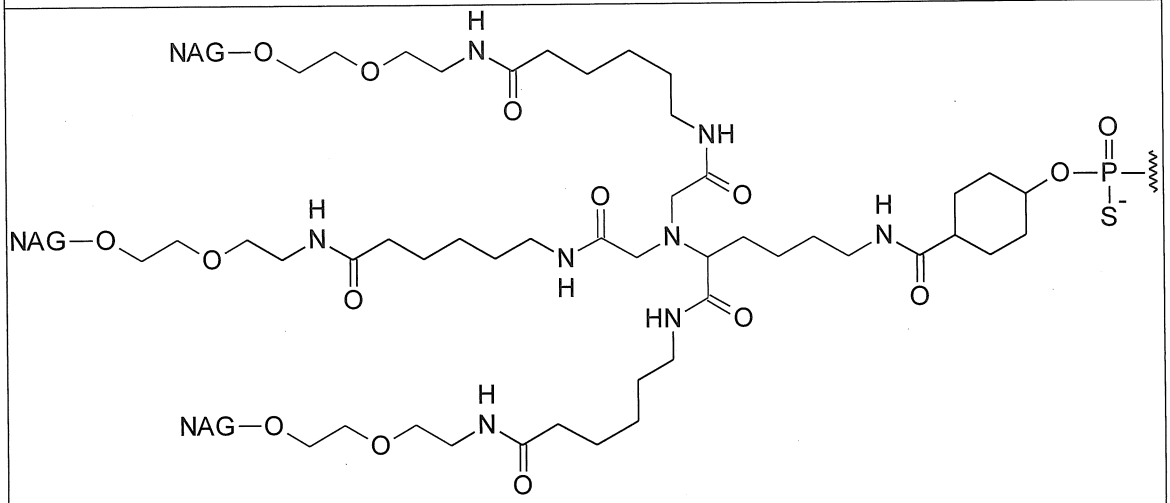
(NAG35)



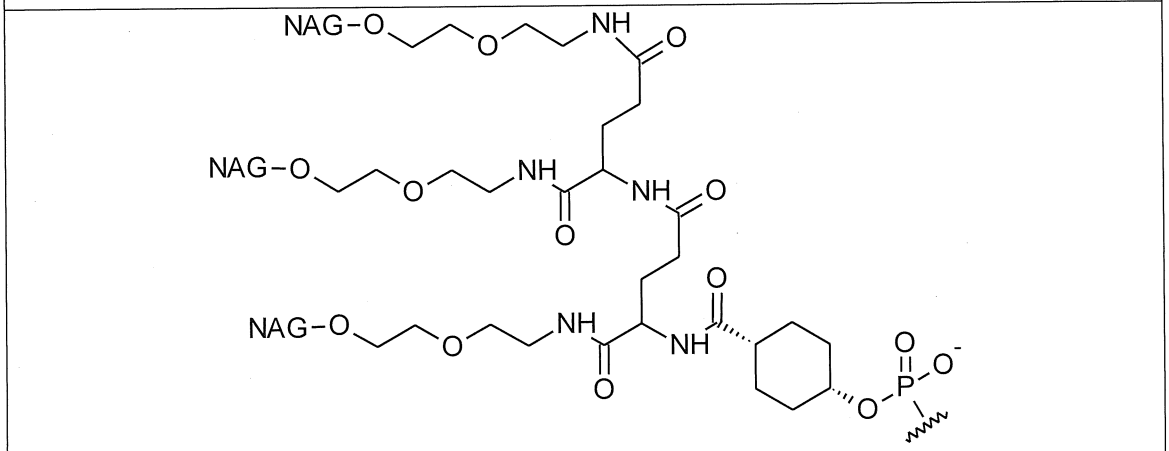
(NAG35)s



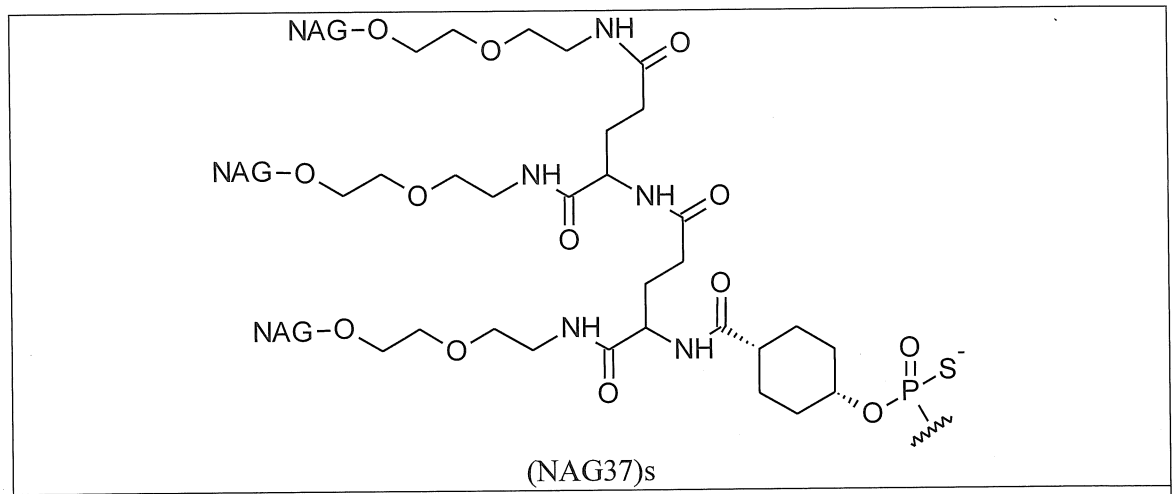
(NAG36)



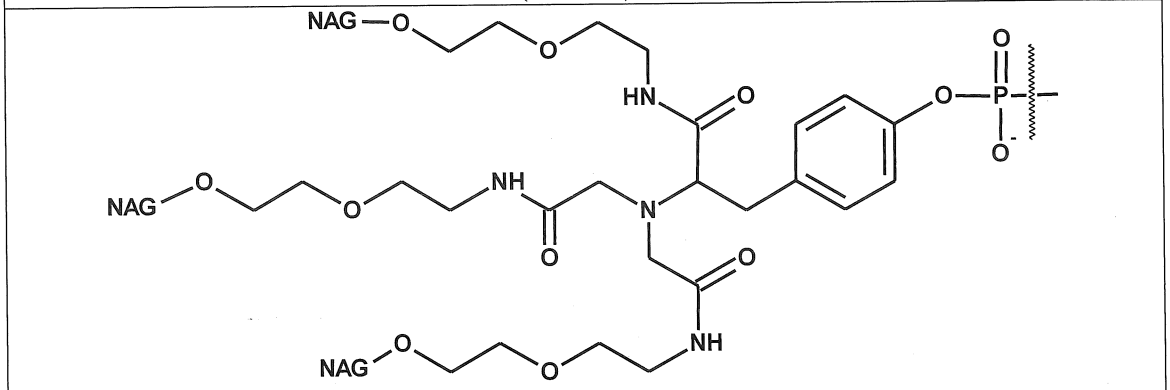
(NAG36)s



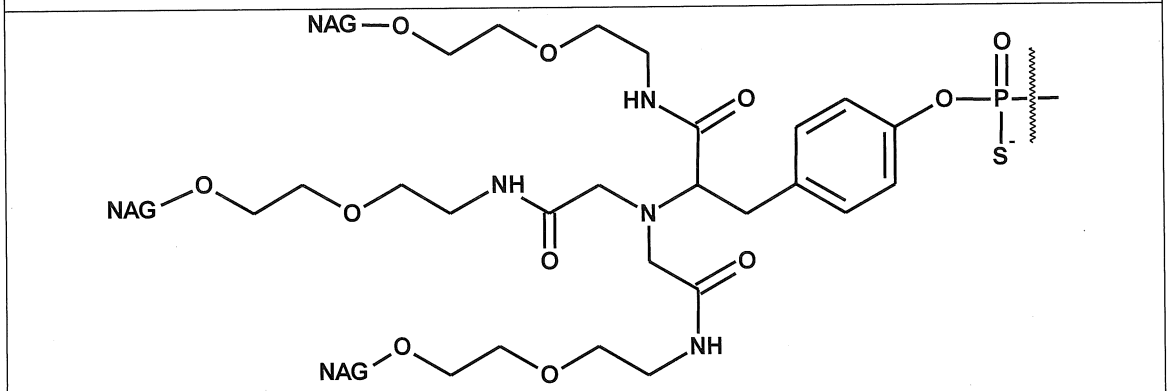
(NAG37)



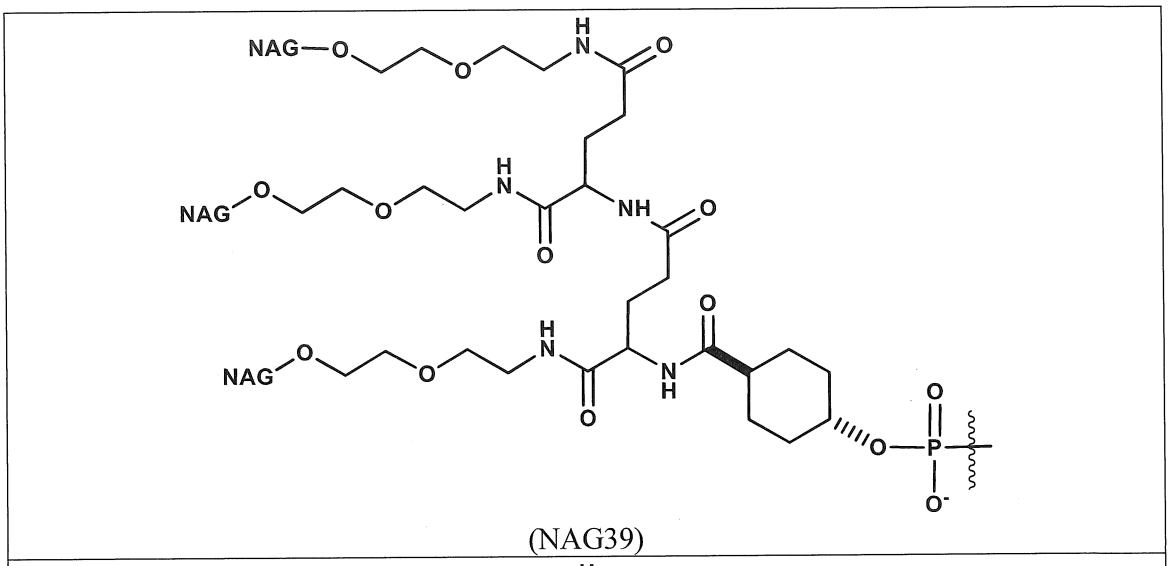
(NAG37)s



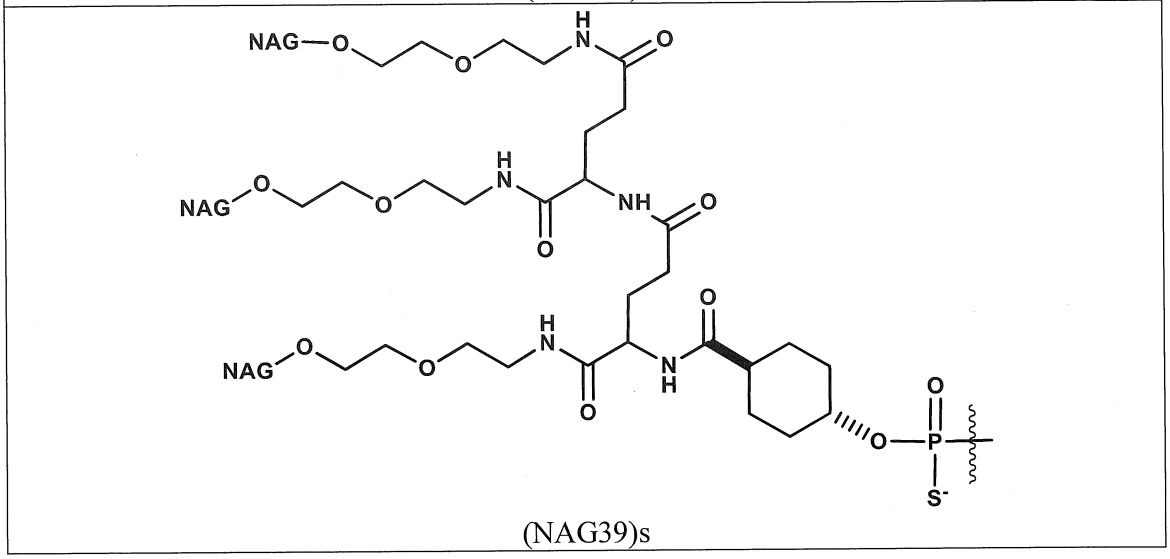
(NAG 38)



(NAG 38)s



(NAG39)

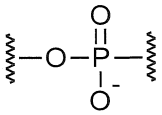


(NAG39)s

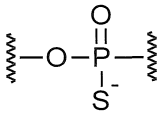
Ở mỗi cấu trúc trong số các cấu trúc nêu trên trong bảng 6, NAG chứa N-axetyl-galactosamin hoặc chất dẫn xuất khác của galactoza, như có thể hiểu được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là cần được gắn khi xem xét các cấu trúc nêu trên và nội dung bộc lộ của bản mô tả này. Ví dụ, theo một số phương án, NAG ở cấu trúc đã nêu là N-axetyl-galactosamin.

Mỗi (NAGx) có thể được gắn vào tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 thông qua nhóm phosphat (như ở (NAG25), (NAG30), và (NAG31)), hoặc nhóm

phosphorothioat, (như là (NAG25)s, (NAG29)s, (NAG30)s, (NAG31)s, hoặc (NAG37)s), hoặc nhóm liên kết khác.



nhóm phosphat



nhóm phosphorothioat

Các nhóm liên kết khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, chất dẫn phân phối có thể được dùng để phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào hoặc mô. Chất dẫn phân phối là hợp chất mà cải thiện mức độ phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào hoặc mô. Chất dẫn phân phối có thể bao gồm, hoặc chứa, nhưng không bị giới hạn ở: polyme, như polyme lưỡng tính, polyme hoạt tính màng, peptit, melittin peptit, peptit kiểu melittin (MLP), lipit, polyme hoặc peptit đã được cải biến thuận nghịch, hoặc polyamin có hoạt tính đối với màng đã được cải biến thuận nghịch. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp có thể được kết hợp với các lipit, phần tử kích cỡ nano, các polyme, các liposom, các mixen, các DPC hoặc các hệ phân phối khác sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các tác nhân ARN can thiệp cũng có thể được tiếp hợp về mặt hóa học với các nhóm hướng đích, các lipit (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất dẫn xuất của cholesterol và cholesteryl), các phần tử kích cỡ nano, các polyme, các liposom, các mixen, các DPC (ví dụ, xem các công bố đơn quốc tế số WO2000/053722, WO2008/0022309, WO2011/104169, và WO2012/083185, WO2013/032829, WO2013/158141, từng tài liệu trong số này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), các hyđrogel, các xyclođextrin, viên nang kích thước nano dễ phân hủy sinh học, và các vi cầu bám dính sinh học, vật truyền có bản chất protein, hoặc các hệ phân phối khác thích hợp để phân phối axit nucleic hoặc oligonucleotit như đã biết và sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm và các chế phẩm

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế thành dược phẩm hoặc chế phẩm (trong bản mô tả này còn được gọi là "thuốc"). Theo một số phương án, các dược phẩm bao gồm ít nhất là một tác nhân ARN can thiệp HSD17B13. Các dược phẩm này là đặc biệt hữu dụng trong việc ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin đích ở tế bào đích, nhóm tế bào, mô, hoặc sinh vật.

Các dược phẩm có thể được dùng để điều trị đối tượng mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ được hưởng lợi từ việc giảm nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 đích, hoặc ức chế sự biểu hiện của gen đích. Các dược phẩm có thể được dùng để điều trị đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý mà sẽ được hưởng lợi từ việc giảm nồng độ của ARN thông tin đích hoặc ức chế sự biểu hiện của gen đích. Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được liên kết với phối tử hướng đích như được bộc lộ trong bản mô tả này, cho đối tượng cần được điều trị. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tá dược dược dụng (kể cả các chất dẫn, các chất mang, các chất pha loãng, và/hoặc các polyme phân phối) được bổ sung vào các dược phẩm mà bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, nhờ đó tạo ra dược phẩm hoặc thuốc chữa bệnh thích hợp để phân phối *in vivo* đến đối tượng, kể cả người.

Các dược phẩm mà bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 và các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm nồng độ của ARN thông tin đích ở tế bào, nhóm tế bào, nhóm bao gồm tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ trong bản mô tả này, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin HSD17B13 ở đối tượng. Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc đã được chẩn đoán là có sự điều hòa tăng bệnh lý gen đích ở tế bào đích hoặc mô. Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc đã được chẩn đoán là mắc NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, như bệnh xơ gan. Theo một số phương án, đối tượng đã mắc

các triệu chứng liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, như bệnh xơ gan.

Theo một số phương án, các dược phẩm đã được bộc lộ bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được dùng để điều trị bệnh hoặc quản lý các biểu hiện lâm sàng liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, bao gồm bệnh xơ gan, và/hoặc sự biểu hiện quá mức của HSD17B13 ở đối tượng. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu để điều trị (kể cả nhằm mục đích dự phòng) của một hoặc nhiều dược phẩm được dùng cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó. Theo một số phương án, việc dùng tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ có thể được áp dụng nhằm làm giảm số lượng, mức độ nghiêm trọng, và/hoặc tần suất của các triệu chứng bệnh ở đối tượng.

Các dược phẩm đã được bộc lộ mà bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể được dùng để điều trị ít nhất là một triệu chứng ở đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn mà sẽ được hưởng lợi từ sự giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin HSD17B13. Theo một số phương án, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều dược phẩm mà bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, bằng cách đó điều trị triệu chứng này. Theo các phương án khác, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu nhằm mục đích dự phòng của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, nhờ đó ngăn ngừa hoặc ức chế ít nhất là một triệu chứng.

Đường dùng là đường mà theo đó tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được cho tiếp xúc với cơ thể. Nói chung, các phương pháp dùng thuốc và oligonucleotit và axit nucleic để điều trị động vật có vú là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng đối với việc dùng các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng qua đường dùng bất kỳ thích hợp cho chế phẩm được thiết kế một cách thích hợp cho đường dùng cụ thể. Do đó, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng bằng cách tiêm, ví dụ, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, trong da, dưới da, trong khớp, hoặc trong khoang màng bụng. Theo một số phương án, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Các dược phẩm bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được phân phối đến tế bào, nhóm tế bào, mô, hoặc đối tượng bằng cách áp dụng các công nghệ phân phối oligonucleotit đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nói chung, phương pháp thích hợp bất kỳ được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối phân tử axit nucleic (*in vitro* hoặc *in vivo*) có thể được làm thích ứng để sử dụng với các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Ví dụ, việc phân phối có thể được thực hiện bằng cách dùng tại chỗ, (ví dụ, tiêm trực tiếp, cấy dưới da, hoặc dùng khu trú), dùng qua đường toàn thân, hoặc dưới da, qua đường tĩnh mạch, trong khoang màng bụng, hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa, kể cả trong sọ (ví dụ, trong não thất, trong nhu mô và nội tủy mạc), tiêm bắp, qua da, đường khí (sol khí), mũi, qua đường miệng, qua đường trực tràng, hoặc khu trú (kể cả đặt trong má và dưới lưỡi). Theo các phương án nhất định, các chế phẩm được dùng bằng cách tiêm hoặc truyền dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch.

Theo một số phương án, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế để dùng cho đối tượng.

Thuật ngữ dược phẩm hoặc thuốc chữa bệnh dùng trong bản mô tả này bao gồm lượng hữu hiệu về mặt dược lý của ít nhất là một trong số các dược chất được bộc lộ và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các tá dược dược dụng (các tá dược) là các chất không phải thành phần dược chất (API, sản phẩm trị bệnh, ví dụ, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13) mà được đưa một cách chủ ý vào hệ phân phối thuốc. Các tá dược không có tác dụng hoặc không nhằm có tác dụng điều trị bệnh ở liều lượng dự định. Các tá dược có thể hoạt động để a) trợ giúp việc xử lý hệ phân phối thuốc trong quá trình sản xuất, b) bảo vệ, hỗ trợ hoặc gia tăng mức độ ổn định, độ sinh khả dụng hoặc mức độ chấp nhận API ở bệnh nhân, c) trợ giúp trong việc xác định sản phẩm, và/hoặc d) nâng cao thuộc tính bất kỳ trong số độ an toàn chung, hiệu quả, của việc phân phối API trong quá trình bảo quản hoặc sử dụng. Tá dược dược dụng có thể là hoặc có thể không là chất trơ.

Các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất tăng cường hấp thụ, các chất chống bám dính, các chất chống tạo bọt, các chất chống oxy hóa, các

chất kết dính, các chất đệm, các chất mang, các chất bao, các chất màu, các chất tăng cường phân phối, các polyme phân phối, các chất tẩy rửa, đextran, đextroza, các chất pha loãng, các chất gây rã, các chất nhũ hóa, các chất phụ gia, các chất độn, các chất tạo vị, các chất gây trượt, các chất tẩm ướt, các chất làm trơn, dầu, các polyme, chất bảo quản, nước muối, các muối, các dung môi, các loại đường, các chất hoạt động bề mặt, các tác nhân tạo huyền phù, các nền giải phóng từ từ, các chất làm ngọt, các tác nhân làm đặc, các tác nhân trương lực, các chất dẫn, các tác nhân kỵ nước, và các tác nhân thấm ướt.

Các dược phẩm thích hợp để dùng bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước vô trùng (khi hòa tan trong nước) hoặc các thể phân tán và bột vô trùng để bào chế tức thì dung dịch hoặc thể phân tán vô trùng để tiêm truyền. Để dùng qua đường tĩnh mạch, chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước kìm hãm vi khuẩn, Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, NJ) hoặc nước muối đệm phosphat (PBS). Chất mang thích hợp phải là ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản chống tác động xâm nhiễm của vi sinh vật như vi khuẩn và nấm mốc. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng), và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt theo yêu cầu trong trường hợp phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Trong nhiều trường hợp, có thể tốt hơn nếu chế phẩm này bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, các loại đường, các rượu đa chức như manitol, sorbitol, và natri clorua. Tác dụng hấp thụ kéo dài của các chế phẩm có thể được dùng để tiêm có thể đạt được bằng cách đưa vào chế phẩm này tác nhân mà trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Dung dịch vô trùng dùng để tiêm có thể được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần nêu trên, nếu cần, tiếp theo là lọc tiệt trùng. Nói chung, các thể phân tán được điều chế bằng cách kết hợp hoạt chất vào chất dẫn vô trùng, mà chứa môi trường phân tán kiềm tính và các thành phần cần thiết khác với các loại nêu trên. Trong trường hợp bột vô trùng để bào chế dung dịch vô trùng để tiêm truyền, các phương

pháp điều chế bao gồm sấy khô trong chân không và làm khô ở nhiệt độ thấp mà tạo ra hoạt chất ở dạng bột cộng với thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này thích hợp để dùng dưới da có thể được bào chế trong dung dịch đệm natri phosphat trong nước (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bào chế trong 0,5mM natri phosphat monobazơ, 0,5mM natri phosphat điaxit, trong nước)

Các chế phẩm thích hợp để dùng trong khớp có thể ở dạng chế phẩm nước vô trùng chứa thuốc mà có thể ở dạng vi tinh thể, ví dụ, ở dạng huyền phù vi tinh thể trong nước. Các chế phẩm thể mỡ hoặc các hệ polyme dễ phân hủy sinh học cũng có thể được sử dụng để trình bày thuốc nhằm cả mục đích dùng trong khớp và dùng ở mắt.

Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể được bào chế. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế thành viên nang để dùng qua đường miệng.

Các hoạt chất có thể được điều chế với các chất mang mà sẽ bảo vệ hợp chất này chống lại hiện tượng thanh thải nhanh ra khỏi cơ thể, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, kể cả các loại cấy dưới da và các hệ phân phối đã được bao vi nang. Các polyme dễ phân hủy sinh học, tương thích về mặt sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, các polyanhyđrit, axit polyglycolic, colagen, các polyorthoeste, và axit polylactic. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết các phương pháp bào chế các chế phẩm này. Các loại huyền phù liposom cũng có thể được dùng làm các chất mang dược dụng. Chúng có thể được bào chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, như được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 4,522,811.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng đơn vị liều lượng để dễ dùng và đồng nhất về liều lượng. Dạng đơn vị liều chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều lượng đơn nhất cho đối tượng cần được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược tính cần thiết. Chi tiết về các dạng đơn vị liều lượng theo sáng chế bị chi phối bởi và phụ thuộc một cách trực tiếp vào các đặc tính độc nhất của hoạt chất và hiệu quả điều trị bệnh cần đạt được, và các giới hạn vốn có trong lĩnh vực bào chế hoạt chất này dùng để điều trị các cá thể.

Dược phẩm có thể chứa các thành phần bổ sung khác thường được thấy ở các dược phẩm. Các thành phần này bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất chống ngứa, các chất làm se da, các chất gây tê tại chỗ, các thuốc giảm đau, các chất kháng histamin, hoặc các tác nhân kháng viêm (ví dụ, axetaminophen, NSAID, điphenhyđramin, v.v.). Còn thấy rằng tế bào, mô, hoặc các cơ quan đã được phân lập mà biểu hiện hoặc bao gồm các tác nhân ARN can thiệp được xác định trong bản mô tả này có thể được dùng làm "dược phẩm". Các thuật ngữ "lượng hữu hiệu về mặt dược lý", "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh", hoặc đơn giản là "lượng hữu hiệu" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng của tác nhân ARN can thiệp để tạo ra kết quả dược lý, điều trị, hoặc phòng ngừa.

Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này còn bao gồm bước dùng chất điều trị hoặc chất điều trị thứ hai ngoài việc dùng tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai là tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 khác (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà hướng đích đến trình tự khác ở đích HSD17B13). Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai có thể là thuốc phân tử nhỏ, kháng thể, đoạn kháng thể, hoặc aptame.

Theo một số phương án, (các) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã bộc lộ được tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 và (các) chất điều trị bổ sung có thể được dùng trong một chế phẩm hoặc chúng có thể được dùng riêng rẽ. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều

trị bổ sung được dùng riêng rẽ ở dạng liều riêng biệt với tác nhân ARN can thiệp (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được dùng bằng cách tiêm dưới da, trong khi liệu pháp điều trị bổ sung bao gồm phương pháp của phác đồ dùng liều được dùng qua đường miệng). Theo một số phương án, (các) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được cho đối tượng có nhu cầu dùng bằng cách tiêm dưới da, và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung tùy ý được dùng qua đường miệng, mà cùng nhau tạo nên phác đồ điều trị cho các bệnh và tình trạng bệnh lý liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan. Theo một số phương án, (các) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được cho đối tượng có nhu cầu dùng bằng cách tiêm dưới da, và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung tùy ý được dùng bằng cách tiêm riêng dưới da. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được kết hợp thành dạng liều lượng đơn (ví dụ, "hỗn hợp" được bào chế thành một chế phẩm để tiêm dưới da). Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13, có hoặc không có một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược để tạo ra các dược phẩm.

Nói chung, lượng hữu hiệu của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 sẽ nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 100mg/kg thể trọng/liều, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 50mg/kg thể trọng/liều. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,25mg đến 5mg/kg thể trọng mỗi liều. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 4mg/kg thể trọng mỗi liều. Việc dùng liều có thể là hằng tuần, hai tuần một lần, hằng tháng, hoặc theo tần suất giãn cách khác tùy theo liều này của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được dùng, mức độ hoạt tính của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 cụ thể, và mức độ ức chế mong muốn đối với đối tượng cụ thể. Các ví dụ trong bản mô tả này thể hiện mức độ ức chế thích hợp ở một số loài động vật nhất định. Lượng được dùng sẽ phụ thuộc vào các biến số như tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được phân phối, công thức phối chế của thuốc, sự có mặt và loại tá dược trong chế phẩm, và đường dùng. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng liều lượng ban đầu được dùng có thể được tăng cao hơn ngưỡng trên

để nhanh chóng đạt được nồng độ mong muốn ở máu hoặc ở mô, hoặc liều lượng ban đầu có thể thấp hơn mức tối ưu.

Để điều trị bệnh hoặc để bào chế thuốc hoặc chế phẩm để điều trị bệnh, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 có thể được kết hợp với tá dược hoặc với tác nhân điều trị hoặc cách điều trị thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: tác nhân ARN can thiệp thứ hai hoặc tác nhân ARN can thiệp khác, thuốc phân tử nhỏ, kháng thể, đoạn kháng thể, peptit và/hoặc aptame.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ, khi được bổ sung vào các tá dược dược dụng hoặc các tá dược, có thể được bao gói vào kit, vật chứa, gói, hoặc dụng cụ phân phối. Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được đóng gói trong bơm tiêm chứa sẵn thuốc hoặc lọ.

Phương pháp điều trị và ức chế sự biểu hiện

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị đối tượng (ví dụ, người hoặc các động vật có vú khác) mắc bệnh hoặc rối loạn mà sẽ được lợi từ việc dùng tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị đối tượng (ví dụ, người) mà sẽ được hưởng lợi từ sự giảm và/hoặc ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin HSD17B13 và/hoặc nồng độ protein HSD17B13 (trong bản mô tả này còn được gọi theo cách khác là 17β-HSD13), ví dụ, đối tượng mà đã được chẩn đoán hoặc đang mắc các triệu chứng liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan.

Theo một số phương án, đối tượng được cho dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bất kỳ. Việc điều trị đối tượng có thể bao gồm việc điều trị nhằm chữa trị và/hoặc dự phòng. Đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này. Đối tượng có thể là người,

bệnh nhân, hoặc người bệnh. Đối tượng có thể là người lớn, thanh niên, trẻ em, hoặc trẻ sơ sinh. Việc dùng dược phẩm theo sáng chế có thể là dùng cho người hoặc động vật.

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị ít nhất là một triệu chứng ở đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến HSD17B13, hoặc mắc bệnh hoặc rối loạn mà qua trung gian ít nhất là một phần do biểu hiện gen HSD17B13. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được dùng để điều trị hoặc quản lý biểu hiện lâm sàng của đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn mà sẽ được hưởng lợi từ hoặc qua trung gian ít nhất là một phần nhờ sự giảm ARN thông tin HSD17B13. Đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc các chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm việc dùng chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này cho đối tượng cần được điều trị. Theo một số phương án, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu nhằm mục đích dự phòng của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bất kỳ đã được bộc lộ, nhờ đó điều trị bệnh cho đối tượng bằng cách ngăn ngừa hoặc ức chế ít nhất là một triệu chứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị các bệnh, các rối loạn, các tình trạng, hoặc các trạng thái bệnh lý mà qua trung gian ít nhất là một phần do sự biểu hiện gen HSD17B13, ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, trong đó các phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, mức độ biểu hiện gen và/hoặc nồng độ của ARN thông tin của gen HSD17B13 ở đối tượng đã dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ giảm ít nhất là khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp HSD17B13. Mức độ biểu hiện

gen và/hoặc nồng độ của ARN thông tin ở đối tượng có thể được giảm ở tế bào, nhóm tế bào, và/hoặc mô của đối tượng.

Theo một số phương án, nồng độ protein HSD17B13 ở đối tượng đã được dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ được làm giảm ít nhất là khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp HSD17B13. Nồng độ protein ở đối tượng có thể được giảm ở tế bào, nhóm tế bào, mô, máu, và/hoặc chất lỏng khác của đối tượng.

Sự giảm nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 và nồng độ của protein HSD17B13 có thể được đánh giá theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sự giảm hoặc mức giảm nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 và/hoặc nồng độ protein được dùng trong bản mô tả này được gọi chung trong bản mô tả này là sự giảm hoặc mức giảm HSD17B13 hoặc sự ức chế hoặc sự giảm mức độ biểu hiện của HSD17B13. Các ví dụ nêu trong bản mô tả này minh họa các phương pháp đã biết để đánh giá mức độ ức chế biểu hiện gen HSD17B13. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này còn biết các phương pháp thích hợp để đánh giá mức độ ức chế biểu hiện gen HSD17B13 *in vivo* và/hoặc *in vitro*.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả việc điều trị nhằm mục đích dự phòng hoặc việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa) các bệnh, các rối loạn, hoặc các triệu chứng gây ra bởi NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong đó các phương pháp bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi đối nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho phần của ARN thông tin HSD17B13 có trình tự trong bảng 1. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả việc điều trị nhằm mục đích dự phòng hoặc việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong đó các phương pháp bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu để điều

trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3, và sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4 mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả việc điều trị nhằm mục đích dự phòng hoặc việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa) của các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan, trong đó các phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4, và sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3 mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi có nghĩa.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở tế bào, trong đó các phương pháp này bao gồm việc dùng cho tế bào tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi đối nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho phần ARN thông tin HSD17B13 có trình tự trong bảng 1. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở tế bào, trong đó các phương pháp này bao gồm việc dùng cho tế bào tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3, và sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4 mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở tế bào, trong đó các phương pháp này bao gồm việc dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà bao gồm sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 4, và sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong bảng 2 hoặc bảng 3 mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi có nghĩa.

Việc sử dụng các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 liên quan đến phương pháp điều trị nhằm mục đích chữa trị (kể cả dự phòng) các bệnh/các rối loạn bệnh lý liên quan đến NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, bệnh gan do rượu hoặc không do

rượu, kể cả bệnh xơ gan, và/hoặc mức độ biểu hiện HSD17B13 gia tăng hoặc cao. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bộc lộ làm trung gian cho ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen cần thiết để tạo ra protein HSD17B13. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 cũng có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiều bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng khác nhau, kể cả NAFLD, NASH, chứng xơ hóa gan, và/hoặc bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, kể cả bệnh xơ gan. Hơn thế nữa, các chế phẩm để phân phối các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 *in vivo* đến các tế bào gan được bộc lộ.

Tế bào, mô, cơ quan, và sinh vật không là người

Tế bào, mô, cơ quan, và sinh vật không là người mà bao gồm ít nhất là một trong số các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bộc lộ trong bản mô tả này được dự tính theo sáng chế. Tế bào, mô, cơ quan, hoặc sinh vật không là người được tạo ra bằng cách phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật không là người.

Các phương án và các mục nêu trên được minh họa tiếp theo bằng các ví dụ dưới đây không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tổng hợp tác nhân ARN can thiệp HSD17B13

Phức kép tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được thể hiện trong bảng 5 nêu trên, được tổng hợp theo các quy trình chung dưới đây:

A. Quy trình tổng hợp

Các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp được tổng hợp theo công nghệ phosphoramiđit trên pha rắn được dùng trong tổng hợp oligonucleotit. Quy trình tổng hợp chuẩn này thường là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tùy theo quy mô, MerMade96E® (do Bioautomation cung cấp), MerMade12® (do Bioautomation cung cấp), hoặc OP Pilot 100 (do GE Healthcare

cung cấp) được sử dụng. Các quy trình tổng hợp được thực hiện trên nền rắn làm từ thủy tinh có độ xốp được kiểm soát (CPG, 500Å hoặc 600Å, nhận được từ Prime Synthesis, Aston, PA, Mỹ). Monome nằm ở đầu 3' của sợi tương ứng được gắn vào nền rắn làm điểm bắt đầu cho quy trình tổng hợp. Toàn bộ ARN và phosphoramiđit của ARN đã được cải biến ở vị trí 2' đều được mua từ Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, Mỹ) hoặc Hongene Biotech (Shanghai, PRC). 2′-O-metyl phosphoramiđit bao gồm: (5′-O-đimetoxytrityl-N^6-(benzoyl)-2′-O-metyl-ađenosin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit, 5′-O-đimetoxy-trityl-N^4-(axetyl)-2′-O-metyl-xytiđin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropyl-amino)phosphoramiđit, (5′-O-đimetoxytrityl-N^2-(isobutyryl)-2′-O-metyl-guanosin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit, và 5′-O-đimetoxytrityl-2′-O-metyl-uriđin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit. 2′-đeoxy-2′-flo-phosphoramiđit mang các nhóm bảo vệ giống nhau là 2′-O-metyl amiđit. 5′-(4,4′-đimetoxytrityl)-2′,3′-seco-uriđin, 2′-benzoyl-3′-[(2-xyanoetyl)-(N,N-điisopropyl)]-phosphoramiđit cũng được mua từ Thermo Fisher Scientific hoặc Hongene Biotech. Các 5′-đimetoxytrityl-2′-O-metyl-inosin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit đều được mua từ Glen Research (Virginia) hoặc Hongene Biotech. Các (3′-O-đimetoxytrityl-2′-đeoxyriboza-5′-O-(2-xyanoetyl-N,N-đ-iisopropylamino)phosphoramiđit phi bazơ đã được nghịch chuyển đều được mua từ ChemGenes (Wilmington, MA, Mỹ) hoặc SAFC (St Louis, MO, Mỹ). 5'-O-đimetoxytrityl-N^2,N^6-(phenoxyaxetat)-2'-O-metyl-điaminopurin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit nhận được từ ChemGenes hoặc Hongene Biotech.

Phosphoramiđit chứa phối tử hướng đích được hòa tan trong điclometan khan hoặc axetonitril khan (50mM), trong khi tất cả các amiđit khác được hòa tan trong axetonitril khan (50mM), hoặc đimetylformamit khan và rây phân tử (3Å) được bổ sung vào. 5-benzylthio-1H-tetrazol (BTT, 250mM trong axetonitril) hoặc 5-etylthio-1H-tetrazol (ETT, 250mM trong axetonitril) được dùng làm dung dịch hoạt hóa. Thời gian liên hợp là 12 phút (RNA), 15 phút (phối tử hướng đích), 90 giây (2′OMe), và 60 giây (2′F). Để đưa liên kết phosphorothioat vào, dung dịch 100mM chứa 3-phenyl

1,2,4-đithiazolin-5-on (POS, nhận được từ PolyOrg, Inc., Leominster, MA, Mỹ) trong axetonitril khan được sử dụng. Trừ khi được xác định cụ thể là tác nhân ARN can thiệp "trần" không có phối tử hướng đích, mỗi phức kép trong số các phức kép của tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được tổng hợp và được thử nghiệm trong các ví dụ dưới đây sử dụng N-axetyl-galactosamin làm "NAG" trong các cấu trúc hóa học của phối tử hướng đích được thể hiện trong bảng 6. Các cấu trúc hóa học của một số phức kép nhất định được dùng trong các ví dụ mà đã được thông báo trong bản mô tả này có thể được tìm thấy trên hình 1A đến 10D.

B. Phân cắt và khử bảo vệ đối với oligome liên kết nền

Sau khi kết thúc quy trình tổng hợp pha rắn, nền rắn đã sấy khô được xử lý bằng dung dịch chứa 40% khối lượng metylamin trong nước và dung dịch amoni hyđroxit 28% (do Aldrich cung cấp) theo tỷ lệ thể tích 1:1 trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 30°C. Dung dịch này được làm bay hơi và cặn rắn được hoàn nguyên trong nước (xem dưới đây).

C. Tinh chế

Các oligome thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp trao đổi anion bằng cách sử dụng cột TSKgel SuperQ-5PW 13µm và hệ Shimadzu LC-8. Dung dịch đệm A là 20mM Tris, 5mM EDTA, độ pH=9,0 và chứa 20% axetonitril và dung dịch đệm B là giống như dung dịch đệm A có bổ sung 1,5M natri clorua. Các vết UV ở bước sóng 260nm được ghi nhận. Các phân đoạn thích hợp được gom, tiếp đó được chạy trên sắc ký lỏng cao áp loại trừ theo kích thước bằng cách sử dụng cột GE Healthcare XK 26/40 nạp Sephadex G-25 mịn với dung dịch đệm chạy chứa nước DI đã lọc hoặc 100mM amoni bicacbonat, độ pH = 6,7 và 20% axetonitril.

D. Ghép mồi

Các sợi bổ trợ được trộn bằng cách kết hợp dung dịch ARN ở nồng độ phân tử gam tương đương (có nghĩa và đối nghĩa) trong nước muối đã được đệm 1×phosphat (do Corning, Cellgro cung cấp) để tạo ra các tác nhân ARN can thiệp. Một số tác nhân ARN can thiệp được làm đông khô nhanh và bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -15°C đến -25°C. Nồng độ phức kép được xác định bằng cách

đo độ hấp thụ của dung dịch trên quang phổ kế UV-Vis trong nước muối đã được đệm 1×phosphat. Tiếp đó, mức độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 260nm được nhân với hệ số chuyển đổi và hệ số pha loãng để xác định nồng độ của phức kép. Hệ số chuyển đổi được sử dụng là 0,050mg/(ml·cm) hoặc được tính từ hệ số dập tắt đã được xác định theo thử nghiệm.

Ví dụ 2. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 in vivo ở chuột to

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 mà được thiết kế để hướng đích đến các vị trí khác nhau trên gen HSD17B13, chuột to Sprague Dawley được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được dùng một liều tiêm dưới da 500µl/200g khối lượng của con chuột, chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong bảng 7.

Bảng 7. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 2

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06079	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06080	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06081	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD06082	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD06083	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3,0mg/kg AD06084	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	3,0mg/kg AD06085	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích ba càng chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa. (xem các bảng 3 đến 6 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06079, AD06080, và AD06081 (các nhóm 2, 3, và 4) mỗi tác nhân bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 488 của gen; các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06082 và AD06083 (nhóm 5 và nhóm 6) mỗi

tác nhân bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 492 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06084 và AD06085 (nhóm 7 và nhóm 8) mỗi tác nhân bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen. (Ví dụ, xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột to ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Tất cả các con chuột to bị giết vào ngày thứ 15. Gan được gom, và các mẫu gan khoảng 100mg được gom và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng để phân lập ARN. Mức độ biểu hiện tương đối của mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được xác định theo phương pháp qRT-PCR bằng cách chuẩn hóa mức độ biểu hiện ARN thông tin HSD17B13 của các con vật từ mỗi nhóm điều trị tương ứng so với các con vật ở nhóm 1 (đối chứng chất dẫn, không chứa tác nhân ARN can thiệp) (phân tích $\Delta\Delta C_T$), kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 8 dưới đây:

Bảng 8. Nồng độ tương đối của ARN thông tin HSD17B13 vào ngày thứ 15, đã được chuẩn hóa theo đối chứng theo Ví dụ 2

	Ngày 15		
Định danh nhóm	**ARN thông tin HSD17B13 tương đối**	**Dao động (sai số) thấp**	**Dao động (sai số) cao**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,057	0,060
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06079)	0,247	0,064	0,086
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06080)	0,214	0,006	0,006
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06081)	0,155	0,016	0,017
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06082)	0,543	0,090	0,108
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD06083)	0,484	0,037	0,040
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD06084)	0,179	0,054	0,077
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD06085)	0,131	0,034	0,045

Như được thể hiện trong bảng 8 nêu trên, vào ngày thứ 15, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp ở các nhóm 2 đến 8 thể hiện mức giảm về nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 so với đối chứng là chất dẫn. Ví dụ, việc dùng dưới da một lần 3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06085 thể hiện mức giảm khoảng 87% (0,131) ARN thông tin HSD17B13 vào ngày thứ 15.

Ví dụ 3. ***Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 in vivo ở chuột to***

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bổ sung, con chuột to Sprague Dawley được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được tiêm dưới da một lần 500µl/200g thể trọng của con vật, chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong bảng 9.

Bảng 9. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 3

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều dùng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06081	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06079	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06177	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD06178	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD06179	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3,0mg/kg AD06180	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	3,0mg/kg AD06181	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	3,0mg/kg AD06182	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	3,0mg/kg AD06183	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích ba càng chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa. (xem các bảng 3 đến 6 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Tất cả các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thử (các nhóm 2 đến 10) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 488 của gen. (ví dụ, xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột to ở mỗi nhóm được thử (n=4). Tất cả các con chuột to bị giết vào ngày thứ 15. Gan được gom, và các mẫu gan khoảng 100mg được gom và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng để phân lập ARN. Mức độ biểu hiện tương đối của mỗi các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được xác định theo phương pháp qRT-PCR bằng cách chuẩn hóa mức độ biểu hiện ARN thông tin HSD17B13 của các con vật từ mỗi nhóm nhóm điều trị tương ứng so với các con vật

trong nhóm 1 (đối chứng chất dẫn, không chứa tác nhân ARN can thiệp) (phân tích $\Delta\Delta C_T$), kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 10 dưới đây:

Bảng 10. Nồng độ tương đối của ARN thông tin HSD17B13 vào ngày thứ 15, đã được chuẩn hóa theo đối chứng từ Ví dụ 3

	Ngày 15		
Định danh nhóm	**ARN thông tin HSD17B13 tương đối**	**Dao động (sai số) thấp**	**Dao động (sai số) cao**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,113	0,128
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06081)	0,248	0,039	0,046
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06079)	0,196	0,062	0,091
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06177)	0,317	0,057	0,070
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06178)	0,316	0,085	0,116
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD06179)	0,308	0,106	0,161
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD06180)	0,326	0,100	0,145
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD06181)	0,295	0,038	0,043
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD06182)	0,800	0,070	0,077
Nhóm 10 (3,0mg/kg AD06183)	0,348	0,018	0,019

Như được thể hiện trong bảng 10 nêu trên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp ở các nhóm 2 đến 10 thể hiện mức giảm nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 so với đối chứng chất dẫn vào ngày thứ 15. Nhóm 9 (AD06182), chỉ thể hiện mức giảm xấp xỉ 20% (0,800) ARN thông tin HSD17B13 vào ngày thứ 15. Tuy nhiên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 còn lại đã được thử (tức là các nhóm 2 đến 8 và nhóm 10) thể hiện mức giảm ARN thông tin HSD17B13 nằm trong khoảng từ khoảng 65% (nhóm 10, 0,348) đến khoảng 81% (nhóm 3, 0,196) vào ngày thứ 15 sau khi dùng một lần dưới da.

Ví dụ 4. ***Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 in vivo ở chuột to***

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của một số tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bổ sung nhất định, các con chuột to Sprague Dawley được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được tiêm dưới da một lần 500µl/200g thể trọng của con vật, chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối

không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong bảng 11.

Bảng 11. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 4

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06085	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06184	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06185	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD06186	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3,0mg/kg AD06188	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	3,0mg/kg AD06189	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	3,0mg/kg AD06190	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	3,0mg/kg AD06082	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	3,0mg/kg AD06191	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích ba càng chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa. (Xem các bảng 3 đến 6 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06085, AD06184, AD06185, AD06186, AD06187, AD06188, AD06189, và AD06190 (các nhóm 2 đến 9) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06082 và AD06191 bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 492 của gen. (Ví dụ, xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột to ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=4). Tất cả các con chuột to bị giết vào ngày thứ 15. Gan được gom, và các mẫu gan khoảng 100mg được gom và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng để phân lập ARN. Mức độ biểu hiện tương đối của mỗi các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được xác định theo phương pháp qRT-PCR bằng cách chuẩn hóa mức độ biểu hiện ARN thông tin HSD17B13 của các con vật từ mỗi nhóm nhóm điều trị tương ứng so với các con

vật ở nhóm 1 (đối chứng chất dẫn, không chứa tác nhân ARN can thiệp) (phân tích $\Delta\Delta C_T$), kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 12 dưới đây:

Bảng 12. Nồng độ tương đối của ARN thông tin HSD17B13 vào ngày thứ 15, đã được chuẩn hóa theo đối chứng từ Ví dụ 4

	Ngày 15		
Định danh nhóm	**ARN thông tin HSD17B13 tương đối**	**Dao động (sai số) thấp**	**Dao động (sai số) cao**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,151	0,178
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06085)	0,211	0,080	0,128
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06184)	0,153	0,029	0,035
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06185)	0,113	0,025	0,032
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06186)	0,133	0,041	0,059
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD06187)	0,099	0,014	0,016
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD06188)	0,682	0,090	0,104
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD06189)	0,142	0,027	0,033
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD06190)	0,477	0,060	0,068
Nhóm 10 (3,0mg/kg AD06082)	0,526	0,053	0,059
Nhóm 11 (3,0mg/kg AD06191)	0,774	0,089	0,101

Như được thể hiện trong bảng 12 nêu trên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp ở các nhóm 2 đến 11 thể hiện mức giảm nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 so với đối chứng vào ngày thứ 15. Cụ thể hơn, vào ngày thứ 15, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06187 thể hiện mức giảm ARN thông tin HSD17B13 khoảng 90% (0,099) sau một lần dùng dưới da, và tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06085 thể hiện mức giảm ARN thông tin HSD17B13 khoảng 79% (0,211).

Ví dụ 5. ***Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 in vivo ở các con khỉ đầu chó***

Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078 được đánh giá ở các con khỉ đầu chó. Vào ngày 1 và ngày 22, hai động vật linh trưởng là khỉ đuôi lợn đầu chó (*Macaca fascicularis*) (trong bản mô tả này còn được gọi là "khỉ đầu chó") được tiêm dưới da 0,4ml/kg (thể tích khoảng 3ml, tùy theo thể trọng của con vật) chứa 4,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078, được bào chế trong nước muối. Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078 bao gồm các nucleotit đã được cải biến

và phối tử hướng đích ba càng chứa N-axetyl-galactosamin ((NAG37)s) đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện ở các bảng 3 đến 6. Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078 bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1501 của gen (ví dụ, xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 tham chiếu).

Sinh thiết gan được lấy vào các ngày -8 (trước khi dùng liều), 15, 29, và 43. Vào ngày gom từng sinh thiết, con khỉ đầu chó được gây mê và việc lấy sinh thiết gan dẫn bằng siêu âm được thực hiện để chiết hai hoặc ba mẫu mô gan có kích cỡ khoảng 1mm x 2mm. Tiếp đó, các mẫu sinh thiết được đồng nhất hóa, và lượng ARN thông tin HSD17B13 ở gan của khỉ đầu chó được đo theo kỹ thuật RT-qPCR. Tiếp đó, các trị số thu được được chuẩn hóa so với số đo ARN thông tin HSD17B13 trước khi dùng liều (trong trường hợp này, vào ngày thứ -8). Dữ liệu thu được về ARN thông tin được thể hiện trong bảng 13 và bảng 14 dưới đây:

Bảng 13. Nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 được chuẩn hóa so với trước khi dùng liều theo Ví dụ 5 ở con khỉ đầu chó #1 (cy0595)

Ngày 15			**Ngày 43**		
Mức độ biểu hiện tương đối ARN thông tin HSD17B13	**Sai số thấp**	**Sai số cao**	**Mức độ biểu hiện tương đối ARN thông tin HSD17B13**	**Sai số thấp**	**Sai số cao**
0,570	0,035	0,037	0,576	0,050	0,055

** các mẫu sinh thiết ngày 29 đối với con khỉ đầu chó #1 là nhỏ hơn bình thường và, dựa trên vẻ ngoài quá nhợt nhạt, bị nghi là mô mỡ và không phải là mô gan. Do đó, phân tích vào ngày thứ 29 bị loại bỏ.

Bảng 14. Nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 đã được chuẩn hóa so với trước khi dùng liều theo Ví dụ 5 ở con khỉ đầu chó #2 (cy0471)

Ngày 15			**Ngày 29**		
Mức độ biểu hiện tương đối ARN thông tin HSD17B13	**Sai số thấp**	**Sai số cao**	**Mức độ biểu hiện tương đối ARN thông tin HSD17B13**	**Sai số thấp**	**Sai số cao**
0,416	0,010	0,010	0,383	0,015	0,015

Ngày 43		
Mức độ biểu hiện tương đối ARN thông tin HSD17B13	**Sai số thấp**	**Sai số cao**
0,335	0,019	0,020

Cả hai con khỉ đầu chó được cho dùng liều AD06078 đều thể hiện mức giảm ARN thông tin HSD17B13 đặc hiệu với gan so với các số đo trước khi dùng liều đến tận ngày 43. Ví dụ, vào ngày thứ 43, con khỉ đầu chó thứ hai có mức giảm ARN thông tin HSD17B13 khoảng 67% (0,335) so với nồng độ trước khi dùng liều.

Ví dụ 6. Mô hình chuột HSD17B13-SEAP

Để đánh giá các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bổ sung nhất định, mô hình chuột HSD17B13-SEAP được sử dụng. Chuột nhắt cái C57BL/6 bạch tạng sáu đến tám tuần tuổi được chuyển nhiễm *in vivo* một cách tạm thời với plasmit bằng cách tiêm thủy động vào tĩnh mạch đuôi, áp dụng ít nhất là 29 ngày trước khi dùng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 hoặc đối chứng. Plasmit chứa trình tự ADN bổ trợ HSD17B13 (GenBank NM_178135.4 (SEQ ID NO:1)) được cài xen vào vùng dịch mã ở đầu tận cùng 3' của gen thông báo của phosphataza kiềm tiết ra từ nhau thai của người (secreted human placental alkaline phosphatase - SEAP). 50µg plasmit chứa trình tự ADN bổ trợ HSD17B13 trong dung dịch Ringer với tổng thể tích 10% thể trọng của con vật được tiêm vào con chuột nhắt qua tĩnh mạch đuôi để tạo ra mô hình chuột nhắt HSD17B13-SEAP. Dung dịch được tiêm thông qua kim cỡ 27 trong thời gian 5 giây đến 7 giây như đã được bộc lộ (Zhang G *et al.*, "*Highl levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA*". *Human Gene Therapy* 1999 Vol. 10, p1735-1737.). Việc ức chế sự biểu hiện của HSD17B13 bằng tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 dẫn đến việc ức chế đồng thời biểu hiện SEAP, mà đo được. Trước khi áp dụng điều trị (giữa ngày -7 và ngày 1 trước khi dùng liều), mức độ biểu hiện SEAP ở huyết thanh được đo nhờ

hệ thử nghiệm gen thông báo SEAP Phospha-Light™ (do Invitrogen cung cấp), và con chuột nhắt được chia nhóm theo nồng độ SEAP trung bình.

Các con chuột được gây tê bằng 2% đến 3% isofluran và các mẫu máu được gom từ vùng dưới hàm vào các ống nghiệm tách huyết thanh (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Đức). Máu được để đông ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 20 phút. Các ống nghiệm được ly tâm với tốc độ 8.000 ×g trong thời gian 3 phút tách huyết thanh và bảo quản ở nhiệt độ 4°C. Huyết thanh được gom và đo được nhờ hệ thử nghiệm gen thông báo SEAP Phospha-Light™ (do Invitrogen cung cấp) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ SEAP trong huyết thanh đối với mỗi con vật có thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng bao gồm chuột nhắt được tiêm đối chứng chất dẫn để giải thích cho mức giảm về mức độ biểu hiện HSD17B13 không liên quan đến việc điều trị với mẫu này. Để thực hiện việc đó, trước hết, nồng độ SEAP đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện trước khi điều trị ở con vật đó (ngày −1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện "đã được chuẩn hóa so với mức trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng bằng cách chia tỷ lệ đã được "chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật theo trung bình đã được "chuẩn hóa so với trước khi điều trị" của tất cả chuột nhắt ở nhóm đối chứng chất dẫn thông thường. Theo cách khác, nồng độ SEAP trong huyết thanh đối với mỗi con vật được đánh giá bằng cách chuẩn hóa chỉ theo nồng độ trước khi điều trị.

Ví dụ 7. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP***

Mô hình chuột HSD17B13-SEAP được bộc lộ trong Ví dụ 6 nêu trên, được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/20g thể trọng của con vật chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 đã được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn

(dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo Bảng dưới đây 15.

Bảng 15. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 7

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06078	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06081	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06084	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD06085	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến mà được tiếp hợp ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa với phối tử hướng đích mà bao gồm ba nhóm N-axetyl-galactosamin (phối tử ba càng) có các trình tự cải biến đã được bộc lộ trong các cấu trúc phức kép trong bản mô tả này (xem các bảng 3 đến 6 về các cải biến cụ thể và thông tin cấu trúc liên quan đến các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13). Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078 (nhóm 2) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1501 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06081 (nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 488 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06084 và AD06085 bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen (xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4). Huyết thanh được gom vào ngày thứ -2 (trước khi điều trị), ngày 8, ngày 15, ngày 22, và ngày 29, và mức độ biểu hiện SEAP được xác định theo quy trình nêu trong Ví dụ 6, trên đây. Dữ liệu từ thử nghiệm được thể hiện trong bảng 16 và bảng 17 dưới đây:

Bảng 16. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -2) ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 7

Định danh nhóm	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	0,852	0,189	0,524	0,220	0,481	0,168	0,440	0,118
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06078)	0,516	0,133	0,264	0,119	0,316	0,198	0,223	0,097
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06081)	0,629	0,098	0,389	0,110	0,487	0,163	0,381	0,075
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06084)	0,213	0,139	0,082	0,017	0,122	0,030	0,129	0,031
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06085)	0,168	0,022	0,053	0,013	0,083	0,022	0,083	0,016

* Như đã lưu ý trong Ví dụ 6, nêu trên, mức giảm dần về SEAP ở nhóm đối chứng chất dẫn (nhóm 1) sau một khoảng thời gian là do mức hao hụt gen thông báo SEAP ở tế bào của con chuột nhắt do quá trình sao chép tế bào tự nhiên ở động vật, và không là kết quả của hợp chất ức chế bất kỳ nào.

Bảng 17. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -2) và đối chứng chất dẫn ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 7

Định danh nhóm	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	SEAP trung bình	Dao động chuẩn (+/-)
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,221	1,000	0,419	1,000	0,349	1,000	0,267
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06078)	0,606	0,156	0,504	0,228	0,657	0,412	0,507	0,221
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06081)	0,738	0,115	0,741	0,210	1,012	0,340	0,865	0,169
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06084)	0,250	0,163	0,156	0,033	0,254	0,063	0,293	0,070
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06085)	0,197	0,025	0,101	0,025	0,173	0,047	0,189	0,037

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở từng nhóm trong số các nhóm dùng liều (tức là các nhóm 2 đến 5) thể hiện mức giảm về SEAP so với đối chứng chất dẫn (nhóm 1) vào ngày thứ 8 và 15. Ngoài ra, các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06084 và AD06085, mà cả hai loại đều bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện ở vị trí 499 của gen HSD17B13, thể hiện mức giảm đặc biệt cao xuyên suốt các số đo đến ngày 22 (so sánh nhóm 4 và nhóm 5 với nhóm 1).

Ví dụ 8. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở con khỉ đầu chó***

Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078, AD06187, AD06278, và AD06280 được đánh giá ở các con khỉ đầu chó. Vào ngày thứ 1 và ngày 30, ba con khỉ đầu chó cho mỗi nhóm (n=3) được tiêm dưới da 0,3ml/kg (thể tích khoảng 3ml, tùy theo trọng lượng của con vật) chứa 3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 tương ứng, được bào chế trong nước muối. Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến và phối tử hướng đích ba càng chứa N-axetyl-galactosamin ((NAG37)s) đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện trong các bảng 3 đến 6. Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06078 (nhóm 1) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1501 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06187 (nhóm 2) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06278 (nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 513 của gen; và tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06280 (nhóm 4) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 791 của gen (ví dụ, xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 được tham chiếu).

Sinh thiết gan được lấy vào các ngày -7 (trước khi dùng liều), 15, 29, và 43. Vào ngày gom từng sinh thiết, con khỉ đầu chó được gây mê và kỹ thuật soi bụng được áp dụng để chiết hai mẫu mô gan khoảng 80mg đến 120mg mỗi mẫu. Tiếp đó, các mẫu sinh thiết được đồng nhất hóa, và lượng ARN thông tin HSD17B13 ở gan

của khỉ đầu chó được đo theo kỹ thuật RT-qPCR. Tiếp đó, các trị số thu được được chuẩn hóa so với số đo ARN thông tin HSD17B13 trước khi dùng liều (trong trường hợp này, vào ngày thứ -7). Dữ liệu thu được về ARN thông tin được thể hiện trong bảng 18 dưới đây:

Bảng 18. Nồng độ của ARN thông tin HSD17B13 được chuẩn hóa so với trước khi dùng liều (ngày -7) theo ví dụ 8 cho mỗi nhóm (n=3)

	Ngày 15			**Ngày 29**		
	Mức độ biểu hiện tương đối của ARN thông tin HSD17B13	**Sai số thấp**	**Sai số cao**	**Mức độ biểu hiện tương đối của ARN thông tin HSD17B13**	**Sai số thấp**	**Sai số cao**
Nhóm 1: AD06078	1,339	0,368	0,507	1,355	0,364	0,498
Nhóm 2: AD06187	0,806	0,233	0,328	0,540	0,217	0,362
Nhóm 3: AD06278	1,137	0,193	0,233	0,802	0,120	0,141
Nhóm 4: AD06280	0,343	0,098	0,137	0,235	0,077	0,115
	Ngày 43					
	Mức độ biểu hiện tương đối của ARN thông tin HSD17B13	**Sai số thấp**	**Sai số cao**			
Nhóm 1: AD06078	0,506	0,078	0,092			
Nhóm 2: AD06187	0,396	0,069	0,083			
Nhóm 3: AD06278	1,091	0,074	0,079			
Nhóm 4: AD06280	0,265	0,111	0,191			

Ví dụ 9. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP***

Mô hình chuột HSD17B13-SEAP được bộc lộ trong Ví dụ 6, nêu trên, được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/20g thể trọng của con vật chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo Bảng 19 dưới đây:

Bảng 19. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 9

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06210	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06211	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06212	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

5	3,0mg/kg AD06213	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD06214	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3,0mg/kg AD06217	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	3,0mg/kg AD06218	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến mà được tiếp hợp ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa với phối tử hướng đích mà bao gồm ba nhóm N-axetyl-galactosamin (phối tử ba càng) có các trình tự đã được cải biến như đã được bộc lộ ở các cấu trúc phức kép trong bản mô tả này (xem các bảng 3 đến 6 về các cải biến cụ thể và thông tin cấu trúc liên quan đến các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13). Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06210 (nhóm 2) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 513 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06211 (nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 645 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06212 (nhóm 4) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 649 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06213 (nhóm 5) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 759 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06214 (nhóm 6) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 791 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06217 (nhóm 7) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1505 của gen; và tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06218 (nhóm 8) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 2185 của gen (xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 được tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4). Huyết thanh được gom vào ngày thứ -1 (trước khi điều trị), ngày 8, ngày 15, và ngày 22, và mức độ biểu hiện SEAP được xác định theo quy trình nêu trong Ví dụ 6, trên đây. Dữ liệu từ thử nghiệm được thể hiện dưới đây trong bảng 20:

Bảng 20. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -1) ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 9

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22	
Định danh nhóm	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	0,965	0,263	0,586	0,283	0,506	0,249
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06210)	0,409	0,132	0,157	0,068	0,210	0,086
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06211)	0,983	0,638	0,340	0,223	0,397	0,266
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06212)	0,505	0,228	0,241	0,105	0,264	0,100
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06213)	0,533	0,125	0,167	0,070	0,230	0,145
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD06214)	0,468	0,063	0,151	0,028	0,171	0,022
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD06217)	0,678	0,221	0,325	0,150	0,345	0,186
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD06218)	0,903	0,230	0,451	0,143	0,440	0,206

* Như đã lưu ý trong Ví dụ 6, nêu trên, mức giảm dần về SEAP ở nhóm đối chứng chất dẫn (nhóm 1) sau một khoảng thời gian là do mức hao hụt gen thông báo SEAP ở các tế bào của con chuột nhắt do quá trình sao chép tế bào tự nhiên ở động vật, và không là kết quả của hợp chất ức chế bất kỳ.

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở từng nhóm trong số các nhóm dùng liều (tức là các nhóm 2 đến 8) thể hiện mức giảm về SEAP so với đối chứng chất dẫn (nhóm 1) vào ngày thứ 15, và 22. Ngoài ra, tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06210 (nhóm 2), mà bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện ở vị trí 513 của gen HSD17B13, và AD06214 (nhóm 6), mà bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện ở vị trí 791 của gen HSD17B13, thể hiện mức giảm đặc biệt cao so với các tác nhân ARN can thiệp khác đã được thử nghiệm. Ví dụ, vào ngày thứ 15, AD06210 (nhóm 2) thể hiện mức giảm khoảng 84% (0,157), trong khi AD06214 (nhóm 6) thể hiện mức giảm khoảng 85% (0,151) (ví dụ, so với AD06218 (nhóm 8), mà thể hiện mức giảm mà chỉ cao hơn một chút nhóm đối chứng (nhóm 1)). Tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06214 (nhóm 6) cũng thể hiện mức giảm khoảng 83% (0,171) vào ngày thứ 22.

Ví dụ 10. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP***

Mô hình chuột HSD17B13-SEAP được bộc lộ trong Ví dụ 6, nêu trên, được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/ 20g thể trọng của con vật chứa 3,0mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo Bảng dưới đây 21.

Bảng 21. Các nhóm dùng liều theo ví dụ 10

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD06185	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD06210	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD06213	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD06214	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến mà được tiếp hợp ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa với phối tử hướng đích mà bao gồm ba nhóm N-axetyl-galactosamin (phối tử ba càng) có các trình tự đã được

cải biến như đã được bộc lộ ở các cấu trúc phức kép trong bản mô tả này. (Xem các bảng 3 đến 6 về các cải biến cụ thể và thông tin cấu trúc liên quan đến các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13). Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06185 (nhóm 2) và AD06187 (nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06210 (nhóm 4) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 513 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06213 (nhóm 5) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 759 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06214 (nhóm 6) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 791 của gen (xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 được tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4). Huyết thanh được gom vào ngày thứ -1 (trước khi điều trị), ngày 8, ngày 15, và ngày 22, và mức độ biểu hiện SEAP được xác định theo quy trình nêu trong Ví dụ 6, trên đây. Dữ liệu từ thử nghiệm được thể hiện trong bảng 22 dưới đây:

Bảng 22. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -1) ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 10

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22	
Định danh nhóm	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	0,735	0,042	0,751	0,063	0,651	0,200
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD06185)	0,233	0,045	0,136	0,061	0,111	0,054
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD06187)	0,191	0,028	0,097	0,067	0,080	0,039
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD06210)	0,256	0,038	0,201	0,062	0,195	0,079
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD06213)	0,315	0,054	0,235	0,045	0,163	0,015
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD06214)	0,417	0,099	0,344	0,050	0,304	0,100

* Như đã lưu ý trong Ví dụ 6, nêu trên, mức giảm dần về SEAP ở nhóm đối chứng chất dẫn (nhóm 1) sau một khoảng thời gian là do mức hao hụt gen thông báo SEAP ở các tế bào của con chuột nhắt do quá trình sao chép tế bào tự nhiên ở động vật, và không là kết quả của hợp chất ức chế bất kỳ.

Mỗi tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở từng nhóm trong số các nhóm dùng liều (tức là các nhóm 2 đến 6) thể hiện mức giảm về SEAP so với đối chứng chất dẫn (nhóm 1) tại tất cả các thời điểm được đo.

Ví dụ 11. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP***

Mô hình chuột HSD17B13-SEAP đã được bộc lộ trong Ví dụ 6, nêu trên, được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/ 20g thể trọng của con vật chứa mg/kg (mpk) liều tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo Bảng 23 dưới đây.

Bảng 23. Các nhóm dùng liều theo ví dụ 11

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	0,625mg/kg AD06280	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	1,25mg/kg AD06280	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	2,5mg/kg AD06280	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	5,0mg/kg AD06280	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	0,625mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	1,25mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	2,5mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	5,0mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Cả hai tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến mà được tiếp hợp ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa với phối tử hướng đích mà bao gồm ba nhóm N-axetyl-galactosamin (phối tử ba càng) có các trình tự đã được cải biến như đã được bộc lộ ở các cấu trúc phức kép trong bản mô tả này (xem các bảng 3 đến 6 về các cải biến cụ thể và thông tin cấu trúc liên quan đến các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4), trừ nhóm đối chứng chất dẫn mà chỉ có hai (2) con chuột nhắt. Huyết thanh được gom

vào ngày thứ -1 (trước điều trị), ngày 8, ngày 15, ngày 22, và ngày 29, và mức độ biểu hiện SEAP được xác định theo quy trình nêu trong Ví dụ 6, trên đây. Dữ liệu từ thử nghiệm được thể hiện dưới đây trong bảng 24:

Bảng 24. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -1) và đối chứng ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 11

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,079	1,000	0,231	1,000	0,284	1,000	0,105
Nhóm 2 (0,625mg/kg AD06280)	1,000	0,186	0,827	0,177	0,767	0,338	0,741	0,271
Nhóm 3 (1,25mg/kg AD06280)	0,889	0,161	0,585	0,102	0,477	0,128	0,406	0,099
Nhóm 4 (2,5mg/kg AD06280)	0,813	0,103	0,579	0,151	0,558	0,283	0,517	0,277
Nhóm 5 (5,0mg/kg AD06280)	0,214	0,098	0,109	0,047	0,080	0,024	0,081	0,028
Nhóm 6 (0,625mg/kg AD06187)	0,605	0,132	0,525	0,187	0,520	0,209	0,522	0,182
Nhóm 7 (1,25mg/kg AD06187)	0,656	0,152	0,514	0,176	0,569	0,130	0,600	0,109
Nhóm 8 (2,5mg/kg AD06187)	0,480	0,124	0,223	0,114	0,203	0,123	0,177	0,107
Nhóm 9 (5,0mg/kg AD06187)	0,203	0,056	0,050	0,015	0,045	0,008	0,054	0,014

Cả hai tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được thử nghiệm (tức là AD06280 và AD06187) đều thể hiện mức giảm về SEAP so với đối chứng chất dẫn (nhóm 1).

Ví dụ 12. ***Thử nghiệm in vivo các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP***

Mô hình chuột nhắt HSD17B13-SEAP được bộc lộ trong Ví dụ 6, nêu trên, được sử dụng. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/ 20g thể trọng của con vật chứa liều 3mg/kg (mpk) gồm tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 được bào chế trong dung dịch nước muối đệm dược dụng, hoặc đối chứng chất dẫn (dung dịch đệm nước muối không chứa tác nhân ARN can thiệp), theo bảng 25 dưới đây.

Bảng 25. Các nhóm dùng liều theo ví dụ 12

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	Nước muối (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3mg/kg AD06187	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3mg/kg AD06208	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3mg/kg AD06209	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3mg/kg AD06215	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3mg/kg AD06216	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3mg/kg AD06219	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Tất cả các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 bao gồm các nucleotit đã được cải biến mà được tiếp hợp ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa với phối tử hướng đích mà bao gồm ba nhóm N-axetyl-galactosamin (phối tử ba càng) có các trình tự đã được cải biến như đã được bộc lộ ở các cấu trúc phức kép trong bản mô tả này (xem các bảng 3 đến 6 về các cải biến cụ thể và thông tin cấu trúc liên quan đến các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13). Các tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06187 (nhóm 2) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 499 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06208 (nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 92 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06209 (nhóm 4) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để

ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 417 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06215 (nhóm 5) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1418 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06216 (nhóm 6) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 1502 của gen; tác nhân ARN can thiệp HSD17B13 AD06219 (nhóm 7) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 ở vị trí 2195 của gen (xem SEQ ID NO:1 và bảng 2 về gen HSD17B13 được tham chiếu).

Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng ở vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4). Huyết thanh được gom vào ngày thứ -1 (trước khi điều trị), ngày 8, ngày 15, và ngày 22 và mức độ biểu hiện SEAP được xác định theo quy trình nêu trong Ví dụ 6, trên đây. Dữ liệu từ thử nghiệm được thể hiện trong bảng 26 dưới đây:

Bảng 26. SEAP trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị (ngày -1) và đối chứng ở chuột nhắt HSD17B13-SEAP theo Ví dụ 12

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22	
Định danh nhóm	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**SEAP trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (chất dẫn nước muối)	1,000	0,29	1,000	0,112	1,000	0,207
Nhóm 2 (3mg/kg AD06187)	0,288	0,156	0,205	0,131	0,186	0,151
Nhóm 3 (3mg/kg AD06208)	0,393	0,048	0,323	0,088	0,268	0,054
Nhóm 4 (3mg/kg AD06209)	0,614	0,106	0,481	0,146	0,315	0,06
Nhóm 5 (3mg/kg AD06215)	0,790	0,355	0,662	0,281	0,578	0,202
Nhóm 6 (3mg/kg AD06216)	0,962	0,556	0,867	0,681	0,612	0,404
Nhóm 7 (3mg/kg AD06219)	0,878	0,425	0,848	0,479	0,688	0,352

CÁC PHƯƠNG ÁN KHÁC

Cần phải hiểu rằng trong khi sáng chế đã được bộc lộ cùng với mô tả chi tiết về nó, phần mô tả trên đây nhằm để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế, mà phạm vi của sáng chế cần được xác định bởi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các khía cạnh khác, các ưu điểm, và các cải biến đều nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới dây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tác nhân ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, tác nhân ARN can thiệp này chứa:

sợi đối nghĩa chứa ít nhất là 19 nucleotit liền kề mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 3; và

sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa và chứa ít nhất là 19 nucleotit liền kề.

2. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó tác nhân ARN can thiệp được liên kết với phối tử hướng đích.

3. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 2, trong đó phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin.

4. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 3, trong đó phối tử hướng đích có cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm: (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), và (NAG39)s.

5. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 4, trong đó phối tử hướng đích chứa cấu trúc của (NAG37) hoặc (NAG37)s.

6. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó

sợi đối nghĩa bao gồm, chỉ bao gồm, hoặc chủ yếu bao gồm các trình tự nucleotit dưới đây (5' → 3'):

usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO: 2); hoặc

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO: 4);

gồm cả các trình tự nucleotit được cải biến mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nêu trên,

trong đó trong các trình tự trên đây, a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2'-O-metyladenosin, 2'-O-metylxytidin, 2'-O-metylguanosin, và 2'-O-metyluridin; Af, Cf, và Uf lần lượt biểu thị 2'-floadenosin, 2'-floxytidin, và 2'-flouridin; s là liên kết phosphorothioat; và

tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên sợi có nghĩa là các nucleotit đã được cải biến.

7. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó

sợi có nghĩa bao gồm, chỉ bao gồm, hoặc chủ yếu bao gồm các trình tự nucleotit dưới đây (5' → 3'):

scguaagaaGfUfCfugauagaugas (SEQ ID NO: 14); hoặc

scguaagaaGfuCfuGfauagaugas (SEQ ID NO: 15);

gồm cả các trình tự nucleotit được cải biến mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các trình tự nêu trên,

trong đó trong các trình tự trên đây, a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2'-O-metyladenosin, 2'-O-metylxytidin, 2'-O-metylguanosin, và 2'-O-metyluridin; Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2'-floxytidin, 2'-floguanosin, và 2'-flouridin; s là liên kết phosphorothioat; và

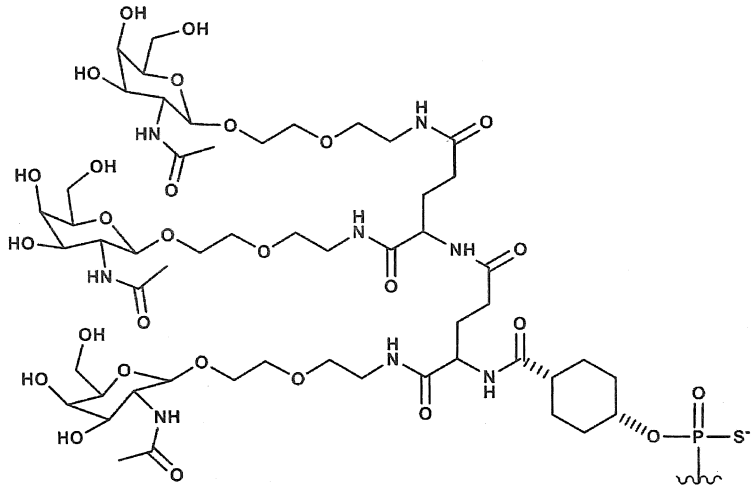
tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên sợi đối nghĩa là các nucleotit đã được cải biến.

8. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó tác nhân ARN can thiệp chứa cấu trúc sợi đôi của AD06214 (SEQ ID NO: 2 và 14) hoặc AD06280 (SEQ ID NO: 4 và 15).

9. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó sợi đối nghĩa chứa trình tự nucleotit được cải biến của (5'→3') usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO: 2) và sợi có nghĩa chứa trình tự nucleotit được cải biến của (5'→3')

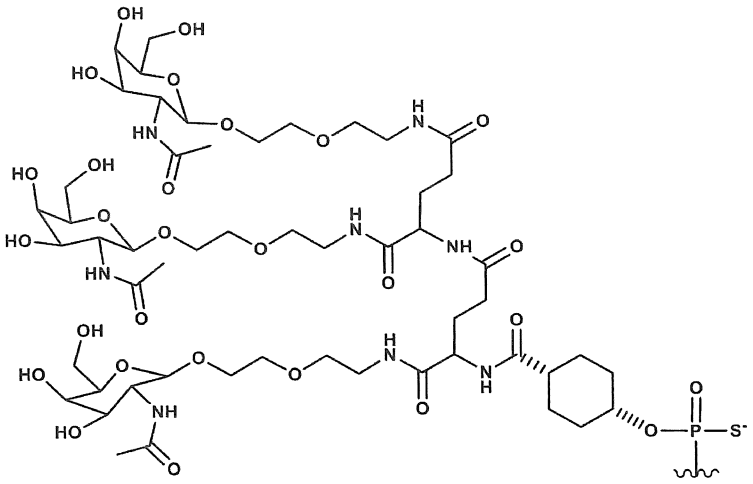
(NAG37)s(invAb)scguaagaaGfUfCfugauagaugas(invAb) (SEQ ID NO: 14); và

trong các trình tự này, a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2'-O-metylađenosin, 2'-O-metylxytiđin, 2'-O-metylguanosin, và 2'-O-metyluriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2'-floađenosin, 2'-floxytiđin, 2'-floguanosin, và 2'-flouriđin; s là liên kết phosphorothioat; (invAb) là gốc đeoxyriboza phi bazơ nghịch chuyển; và (NAG37)s chứa cấu trúc hóa học dưới đây:



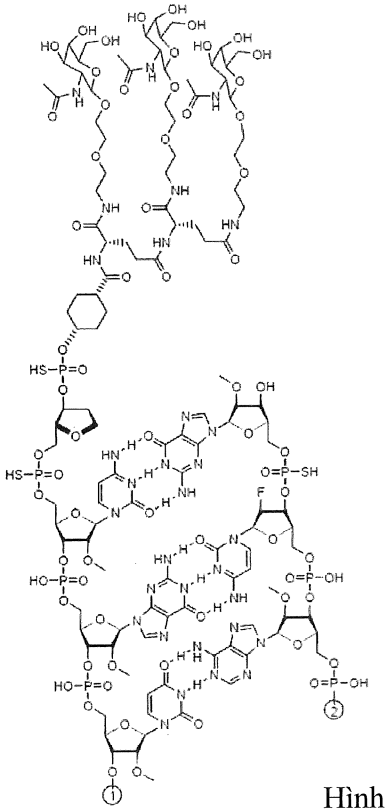
10. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó sợi đối nghĩa chứa trình tự nucleotit được cải biến của (5'→3') usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (SEQ ID NO: 4) và sợi có nghĩa chứa trình tự nucleotit được cải biến của (5'→3') (NAG37)s(invAb)scguaagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb) (SEQ ID NO: 15); và

trong các trình tự này, a, c, g, và u lần lượt biểu thị 2'-O-metylađenosin, 2'-O-metylxytiđin, 2'-O-metylguanosin, và 2'-O-metyluriđin; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt biểu thị 2'-floađenosin, 2'-floxytiđin, 2'-floguanosin, và 2'-flouriđin; s là liên kết phosphorothioat; (invAb) là gốc đeoxyriboza phi bazơ nghịch chuyển; và (NAG37)s chứa cấu trúc hóa học dưới đây:

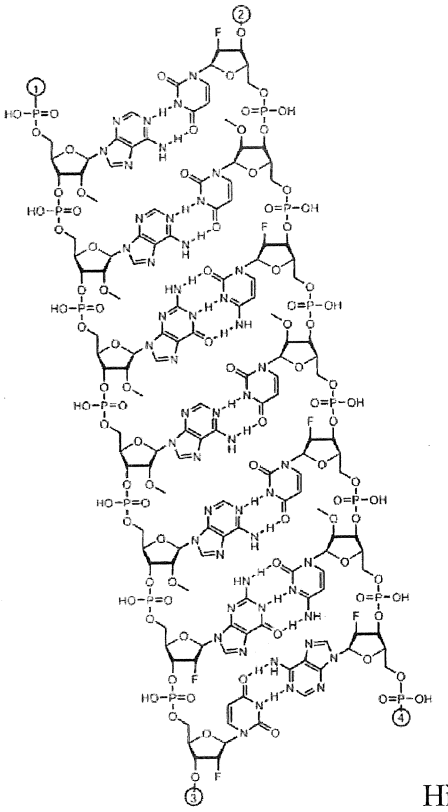


11. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó tác nhân ARN can thiệp này chứa:

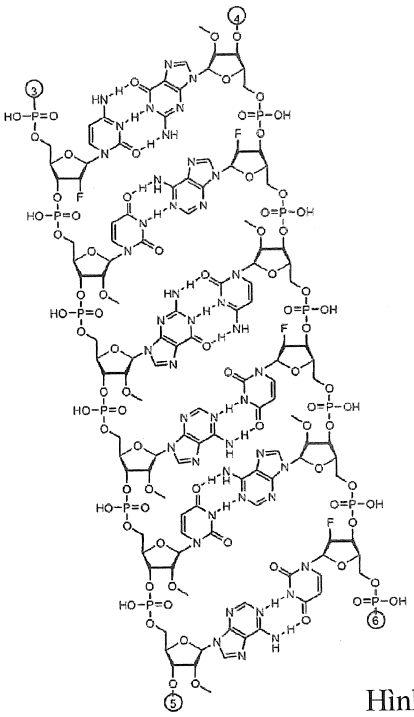
các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 1A đến Hình 1D:



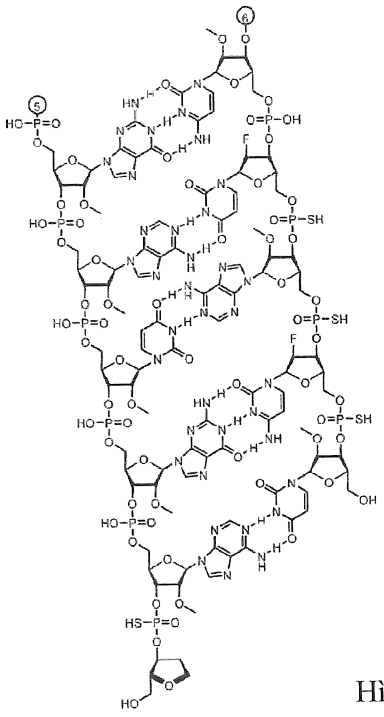
Hình 1A



Hình 1B

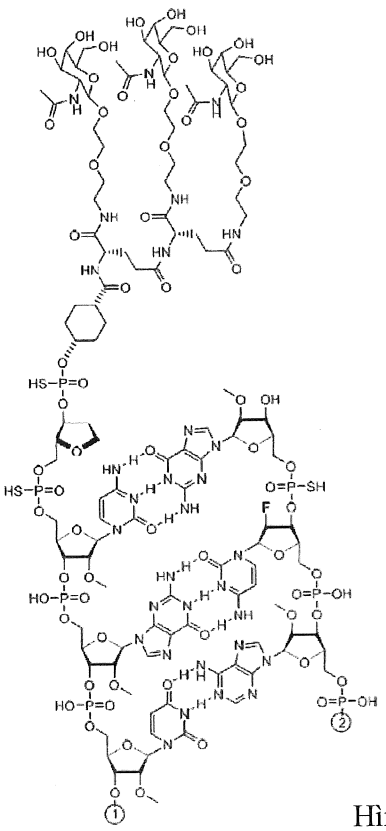


Hình 1C

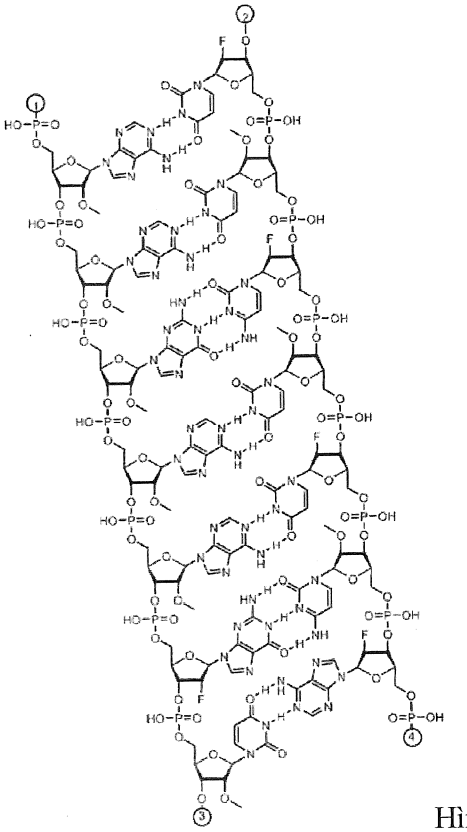


Hình 1D

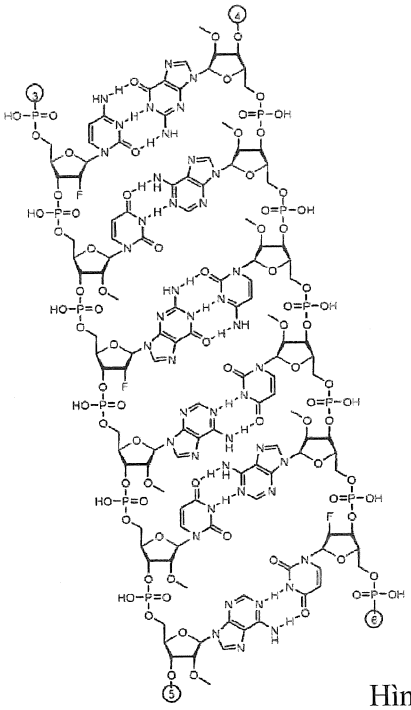
các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 2A đến Hình 2D:



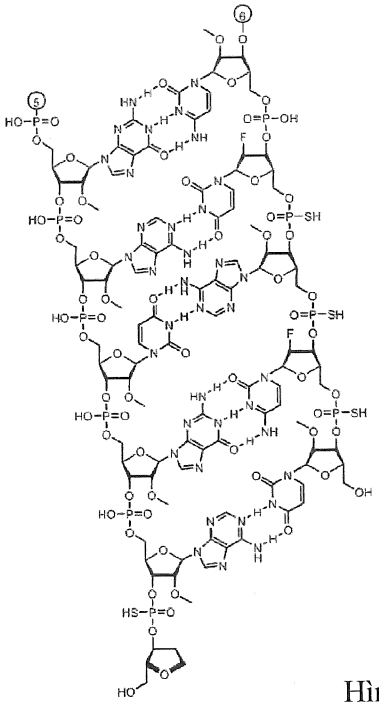
Hình 2A



Hình 2B

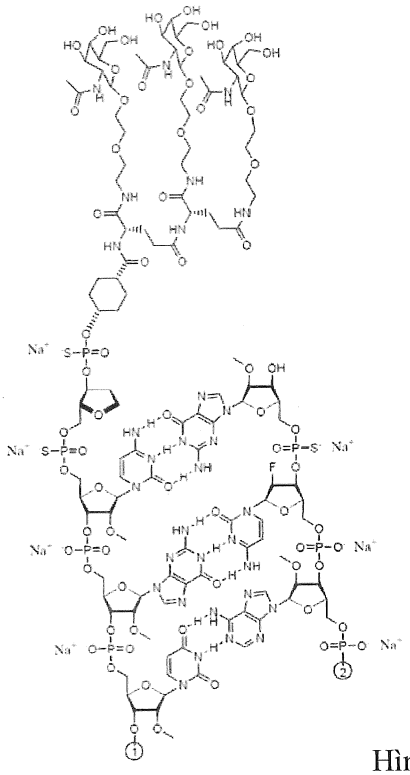


Hình 2C

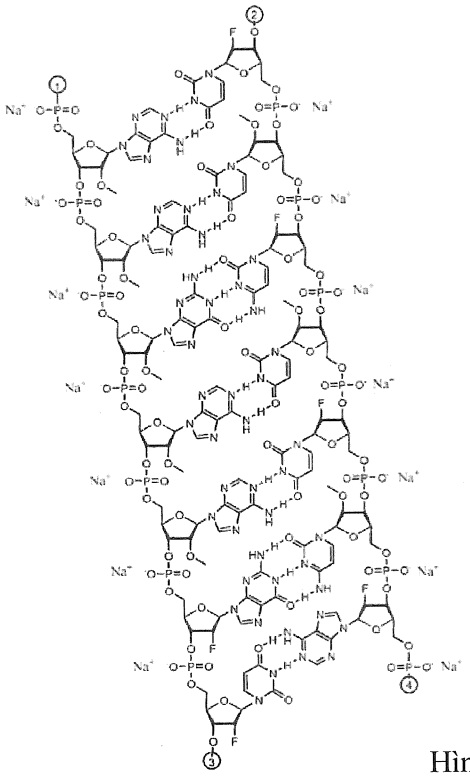


Hình 2D

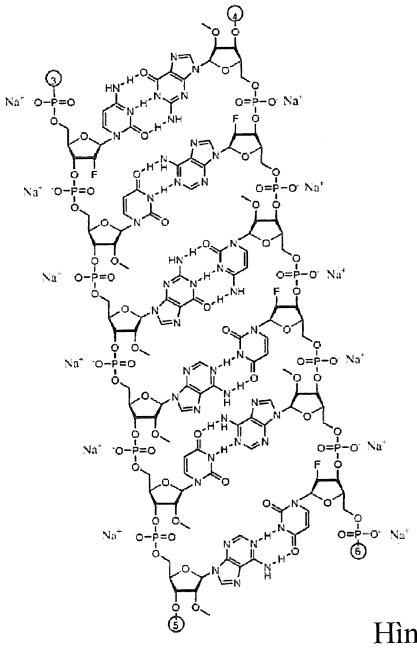
các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 6A đến Hình 6D:



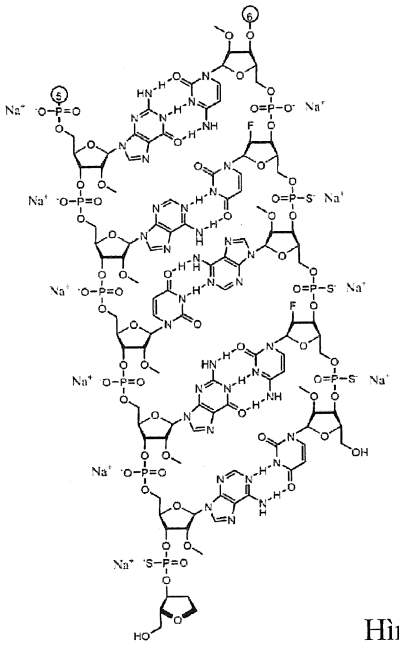
Hình 6A



Hình 6B

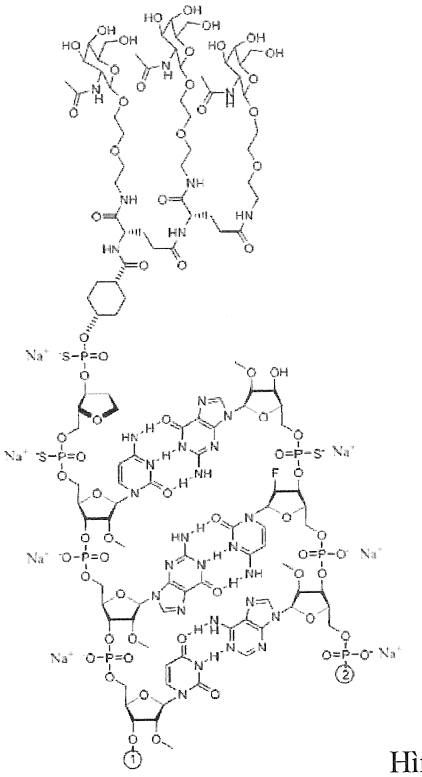


Hình 6C

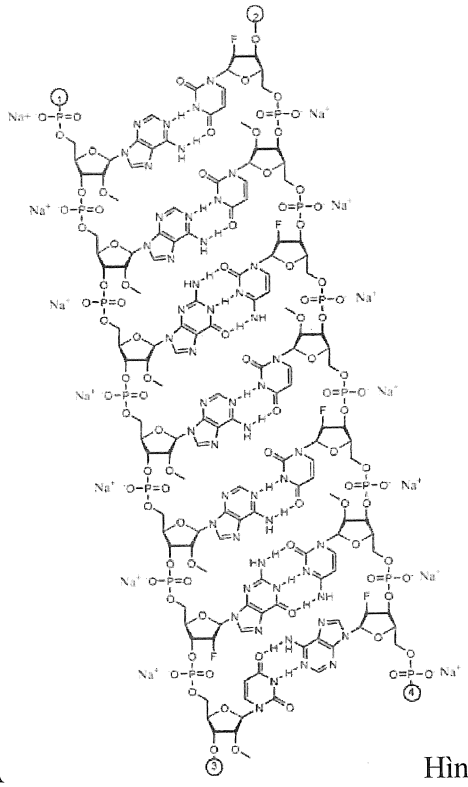


Hình 6D

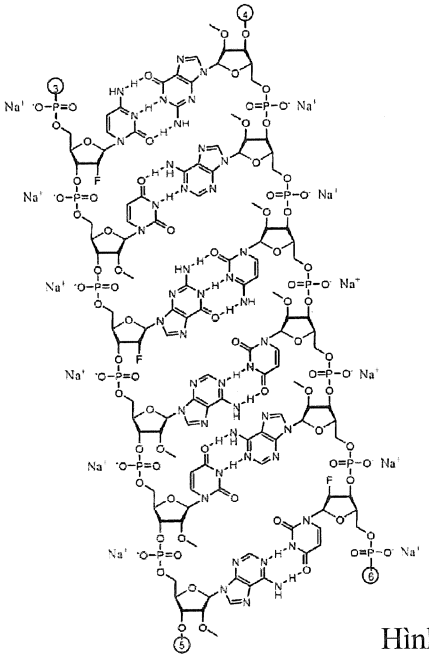
và các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 7A đến Hình 7D:



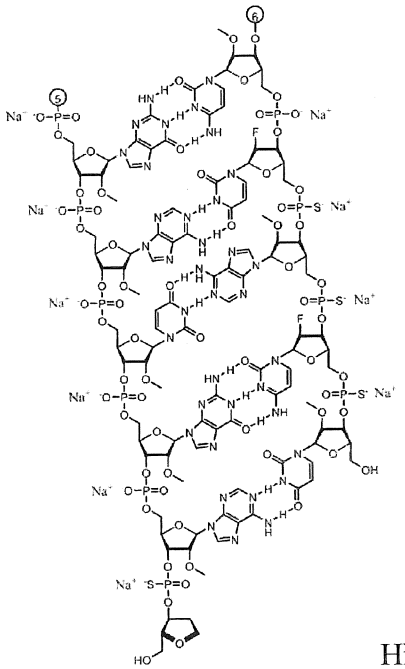
Hình 7A



Hình 7B

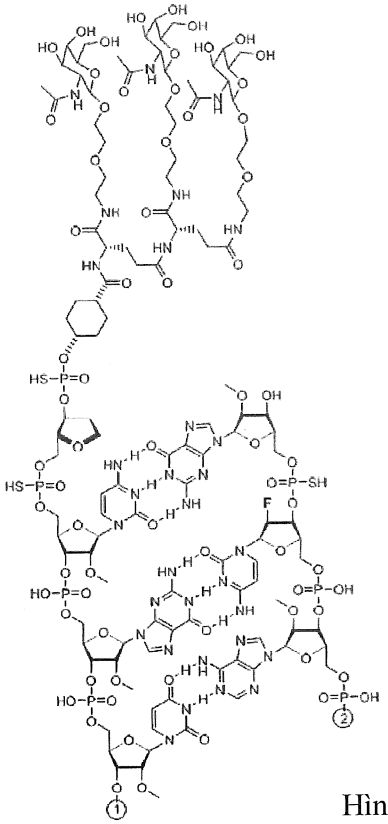


Hình 7C

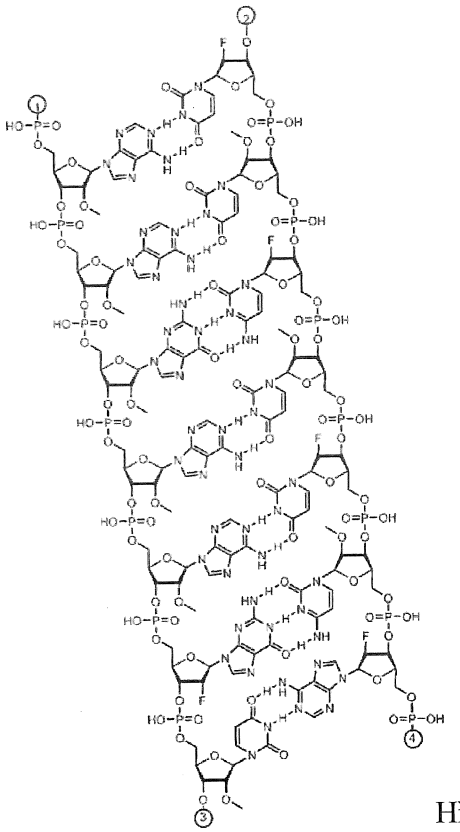


Hình 7D

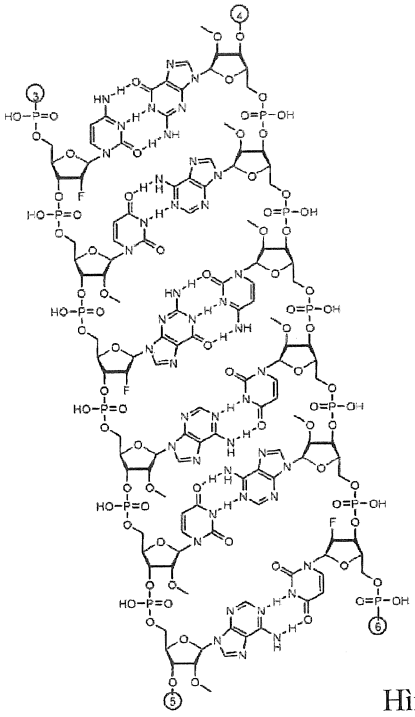
12. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó tác nhân ARN can thiệp này chứa: các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 2A đến Hình 2D:



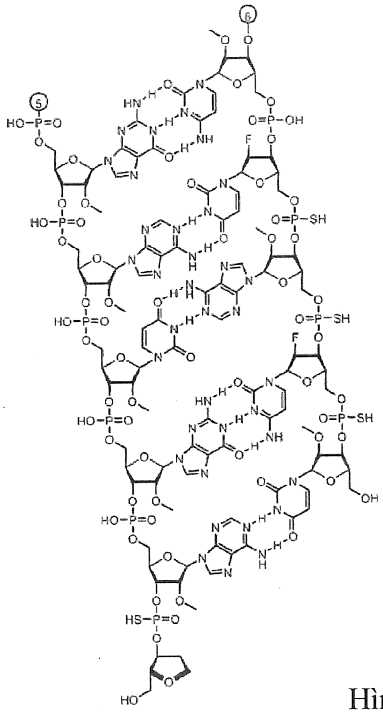
Hình 2A



Hình 2B



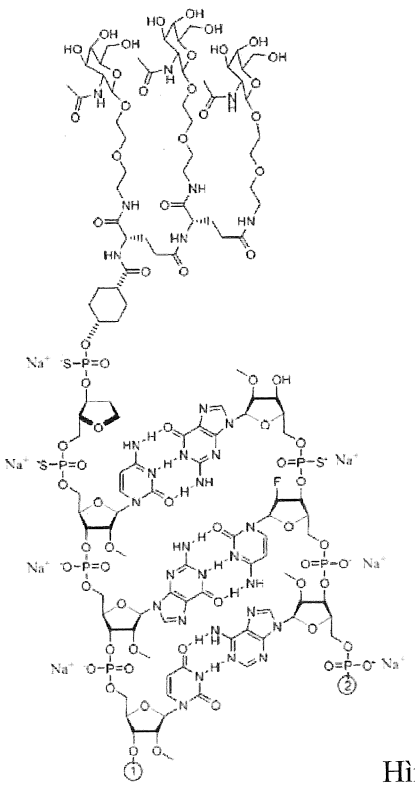
Hình 2C



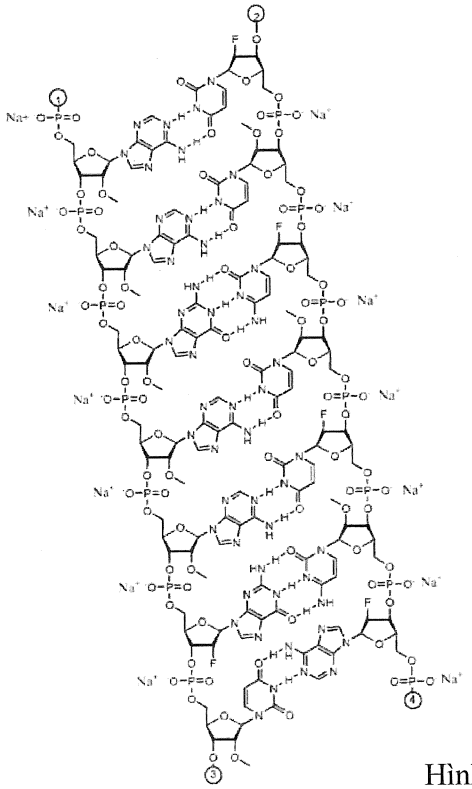
Hình 2D

13. Tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1, trong đó tác nhân ARN can thiệp này chứa:

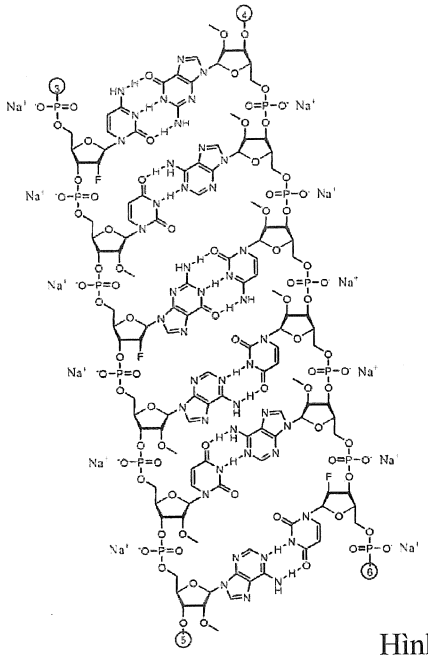
các cấu trúc hóa học thể hiện trên các hình từ Hình 7A đến Hình 7D:



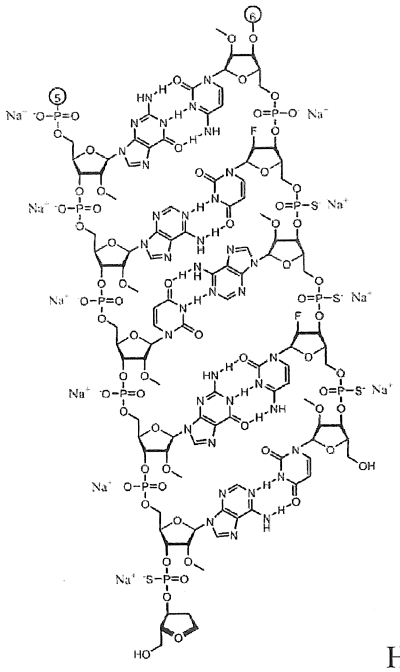
Hình 7A



Hình 7B



Hình 7C



Hình 7D

14. Chế phẩm, chứa tác nhân ARN can thiệp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, và còn chứa tá dược dược dụng.

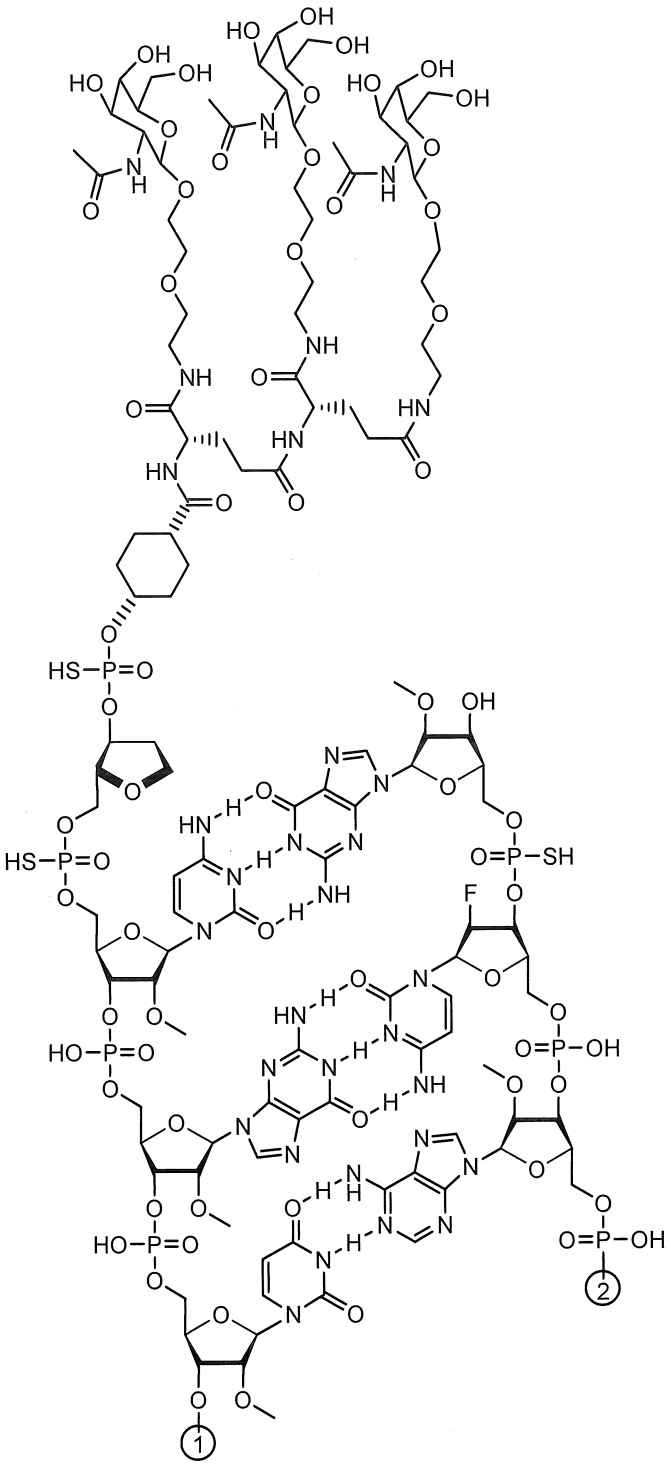
15. Chế phẩm theo điểm 14, trong đó chế phẩm này còn chứa tác nhân ARN can thiệp thứ hai để ức chế sự biểu hiện của HSD17B13.

16. Chế phẩm theo điểm 14 hoặc 15, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

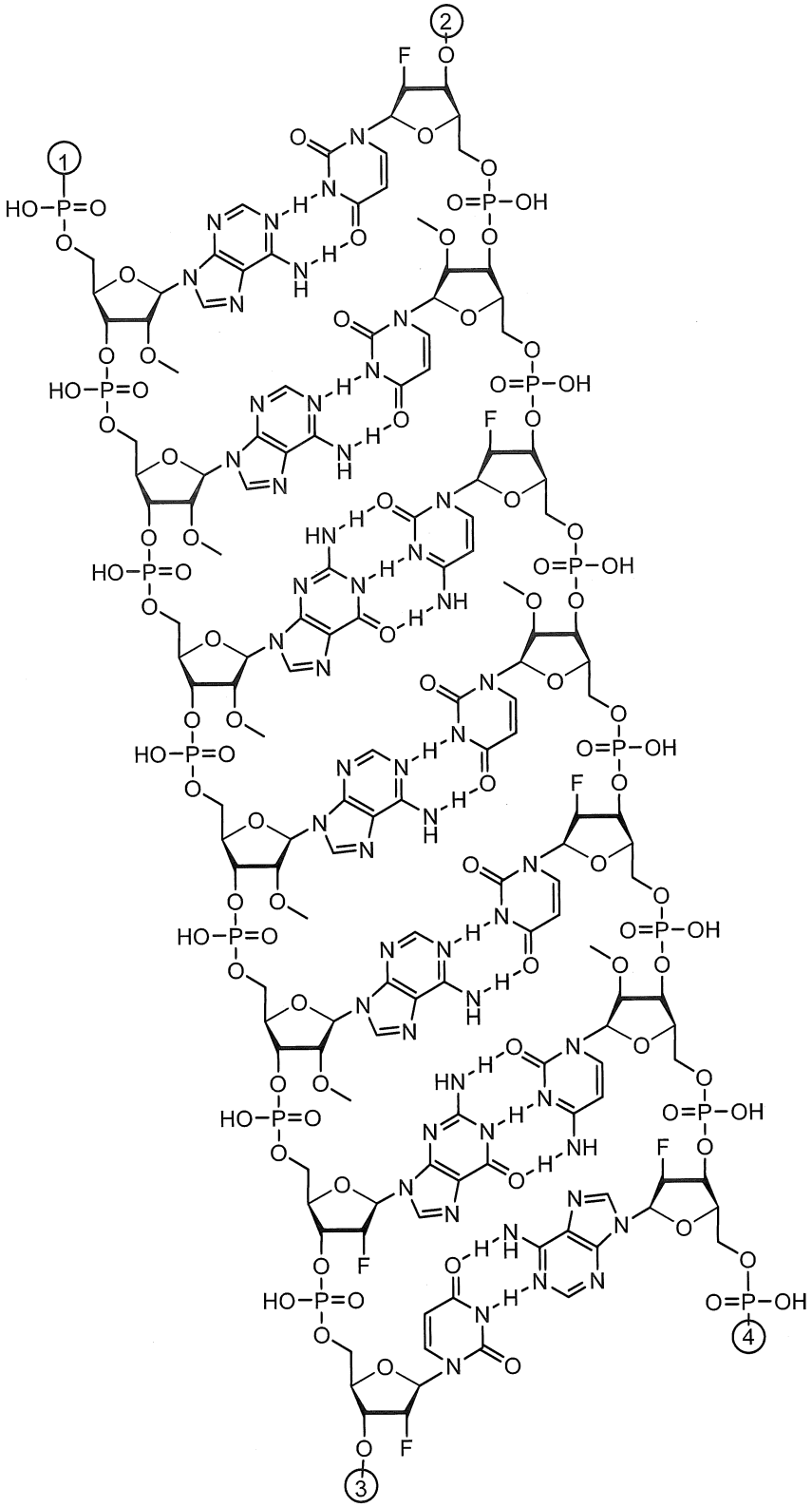
17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16, trong đó chế phẩm này là dược phẩm.

18. Phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 trong các tế bào *in vitro*, phương pháp này bao gồm bước đưa vào tế bào lượng hữu hiệu của tác nhân ARN can thiệp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16.

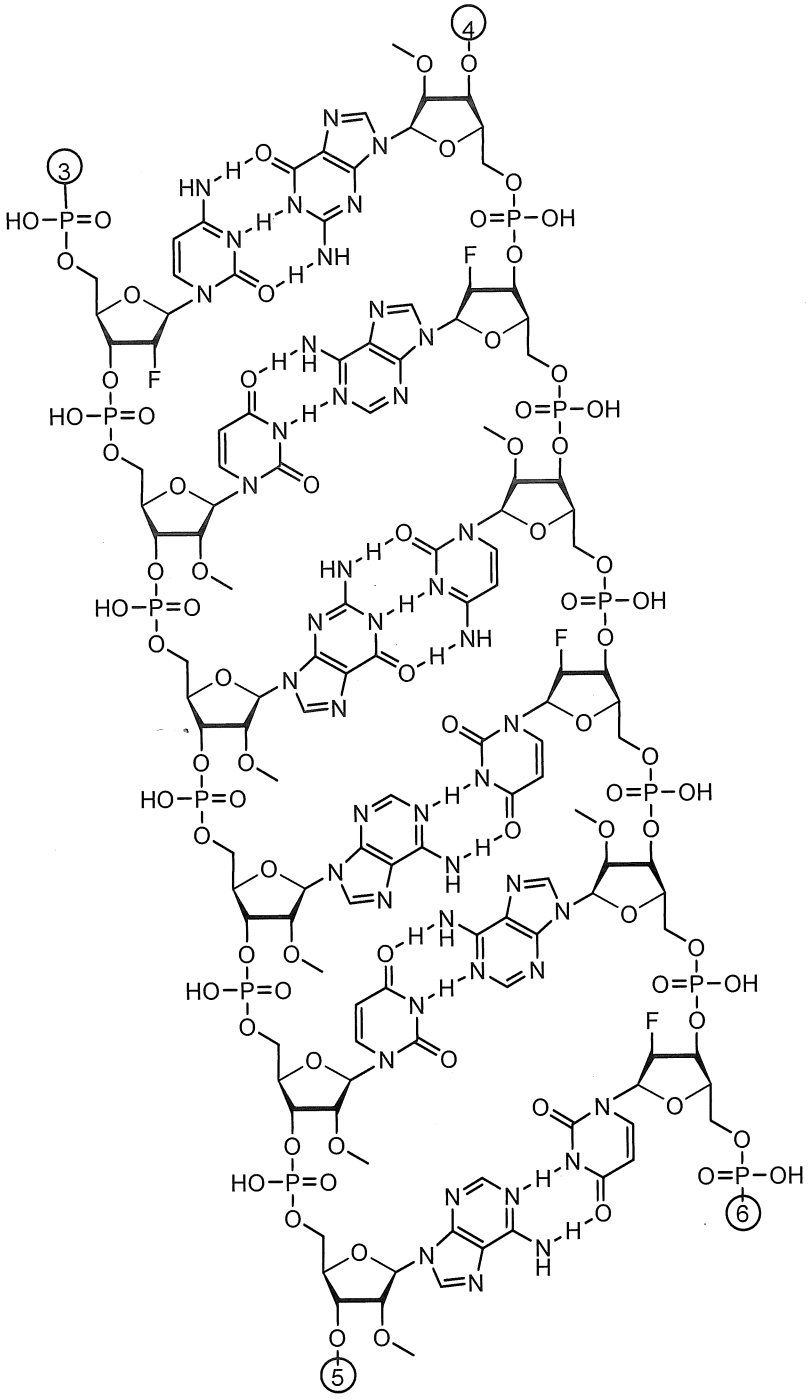
19. Phương pháp theo điểm 18, trong đó các tế bào thu được từ đối tượng người.



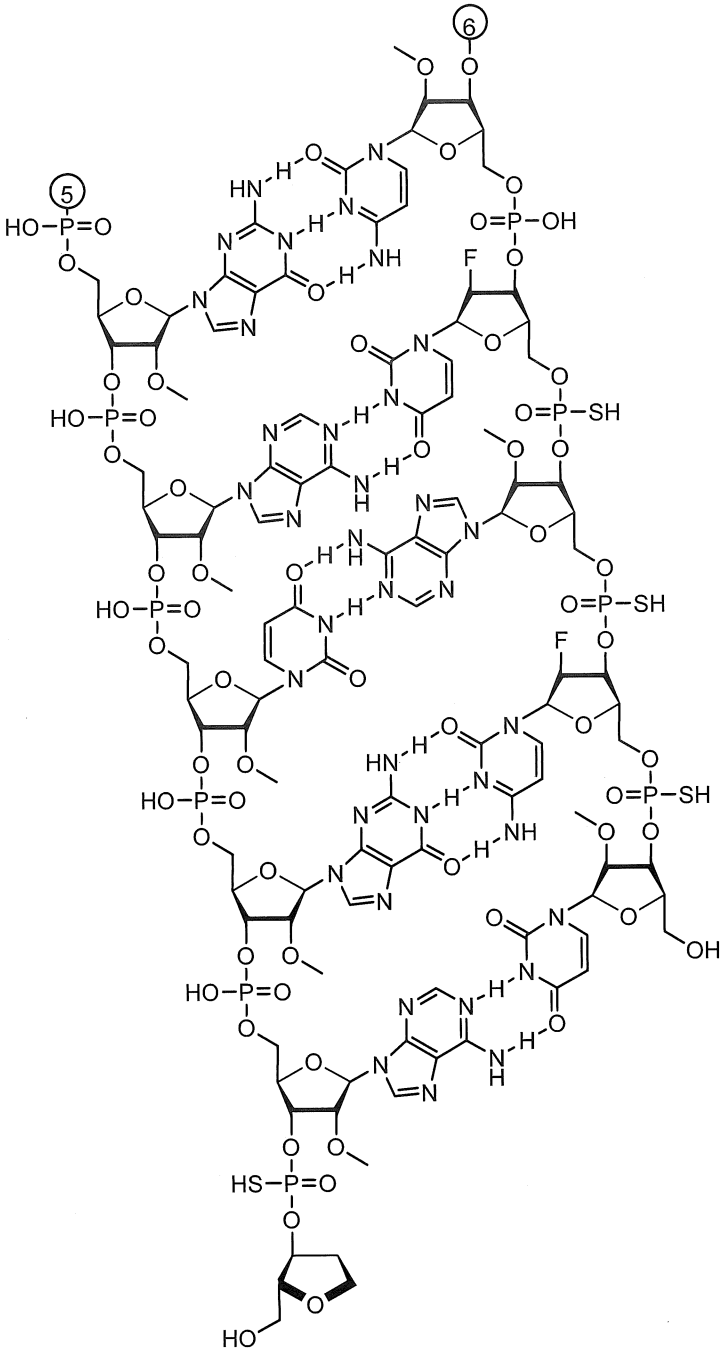
Hình 1A



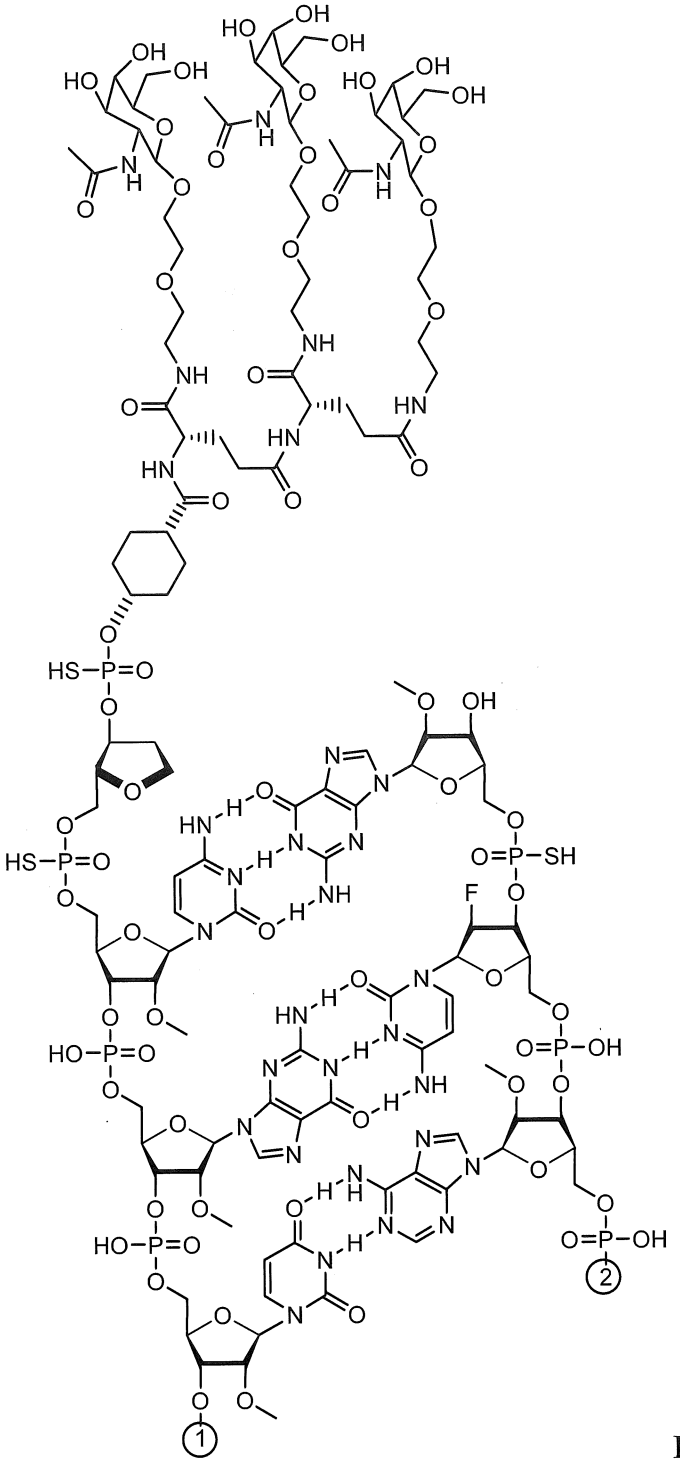
Hình 1B



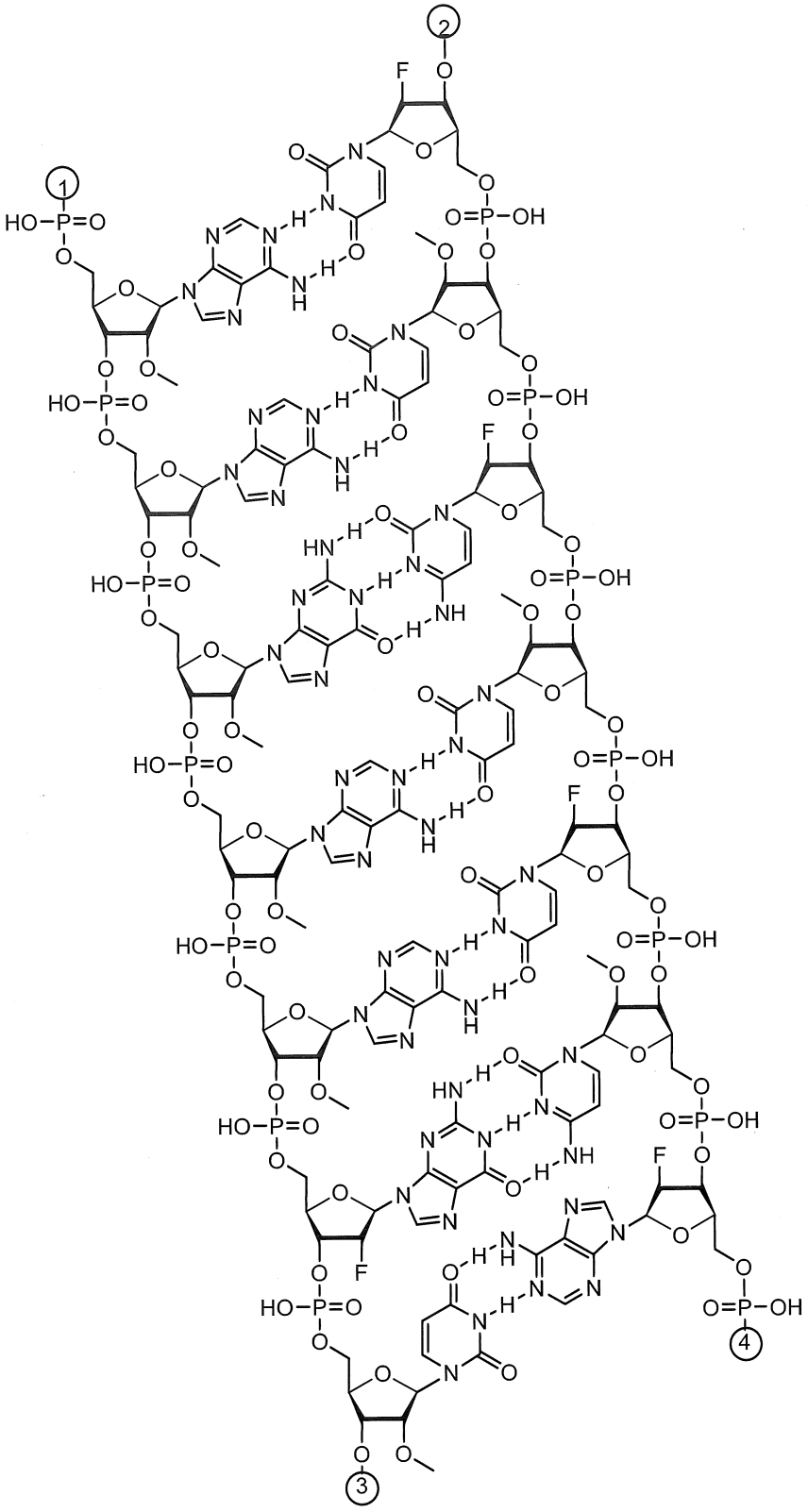
Hình 1C



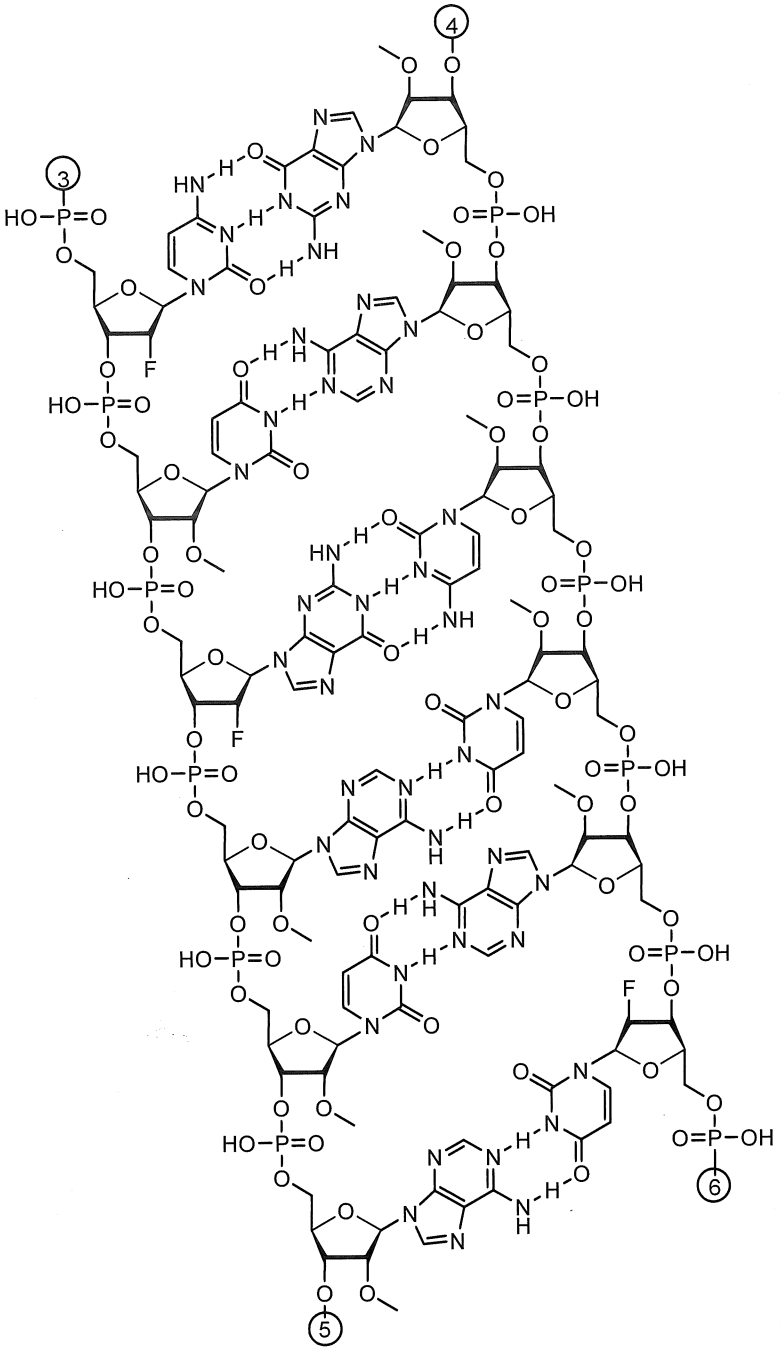
Hình 1D



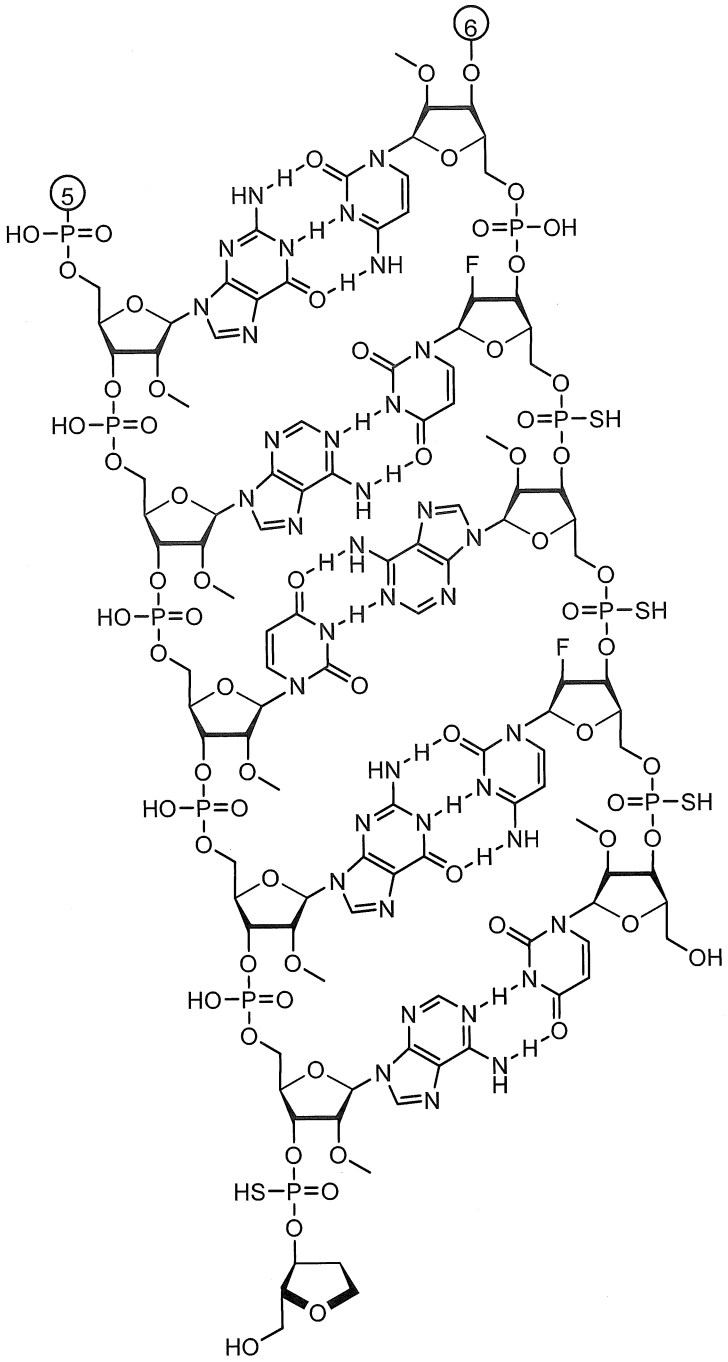
Hình 2A



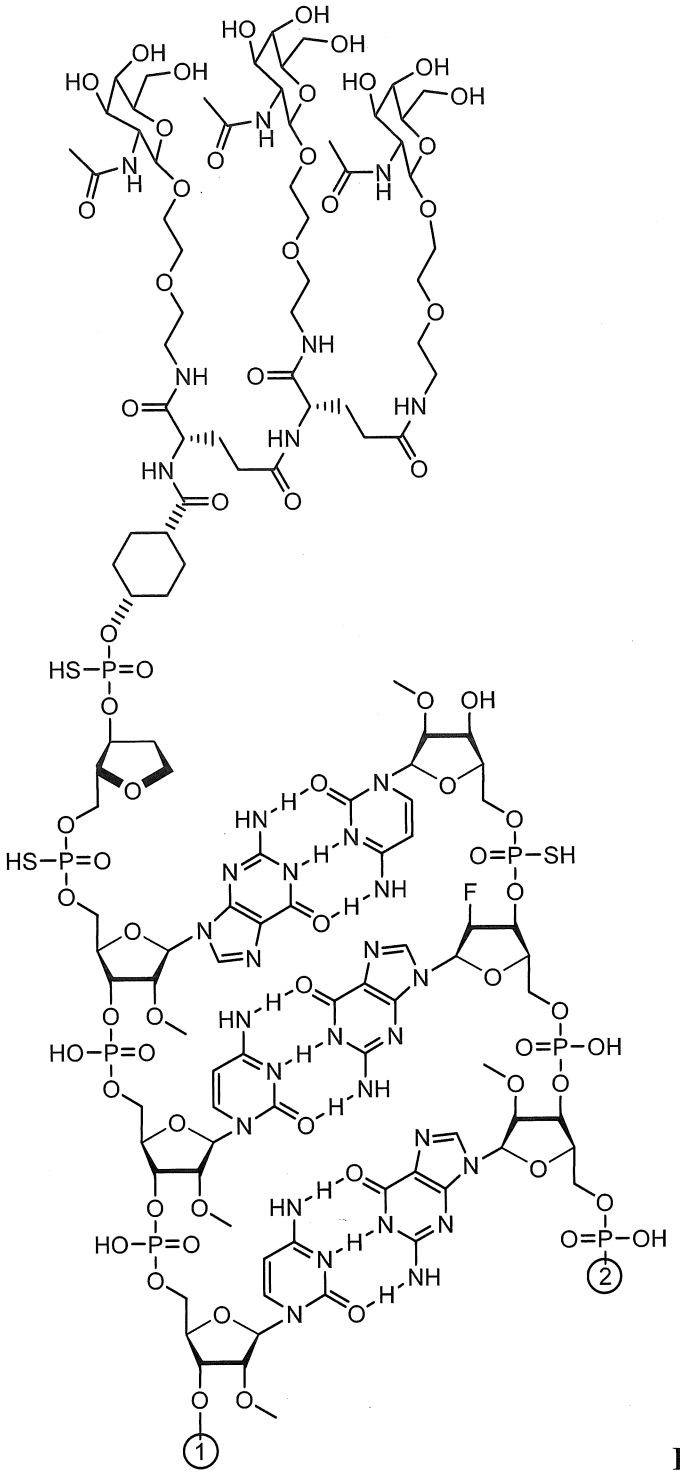
Hình 2B



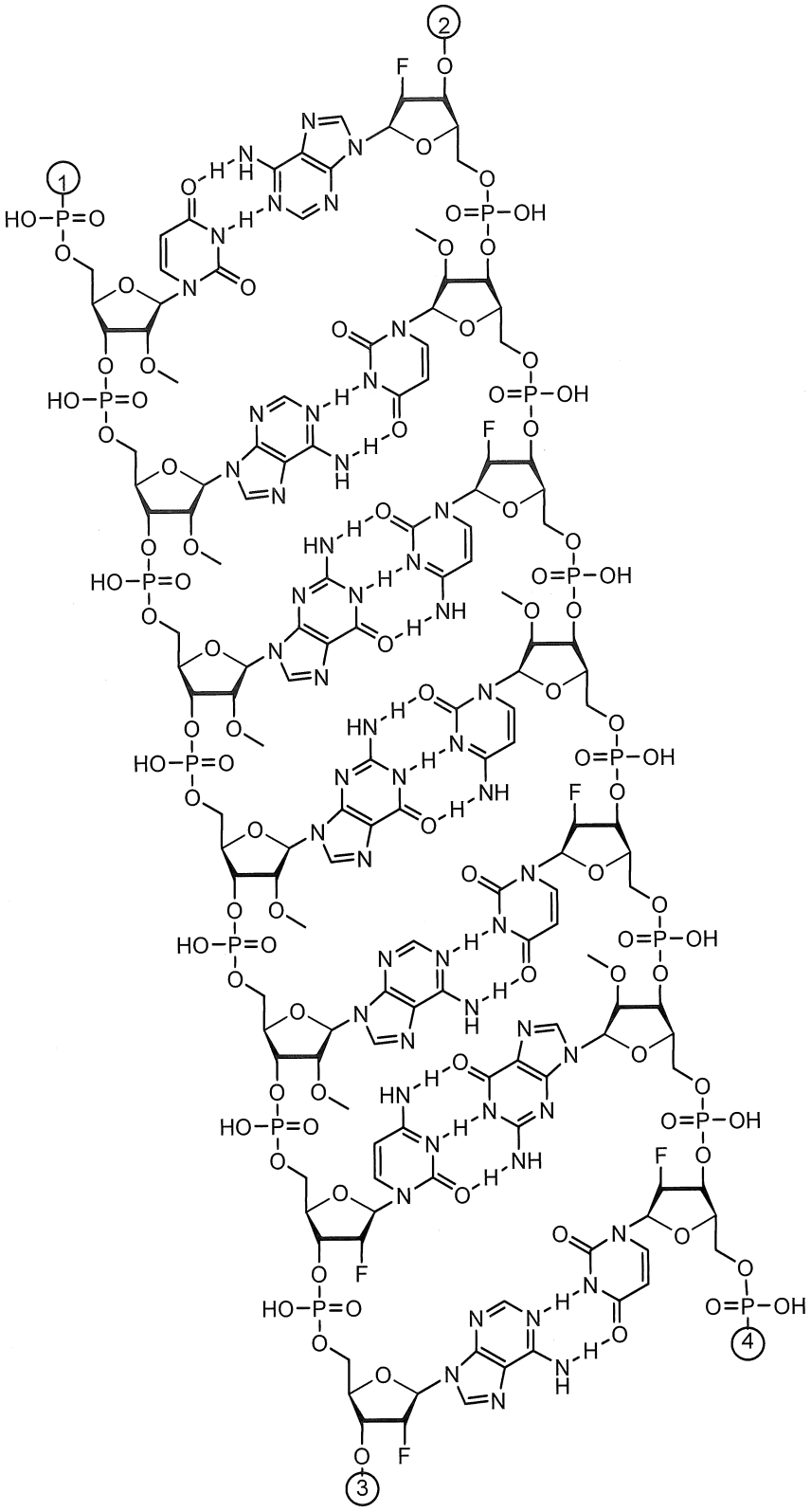
Hình 2C



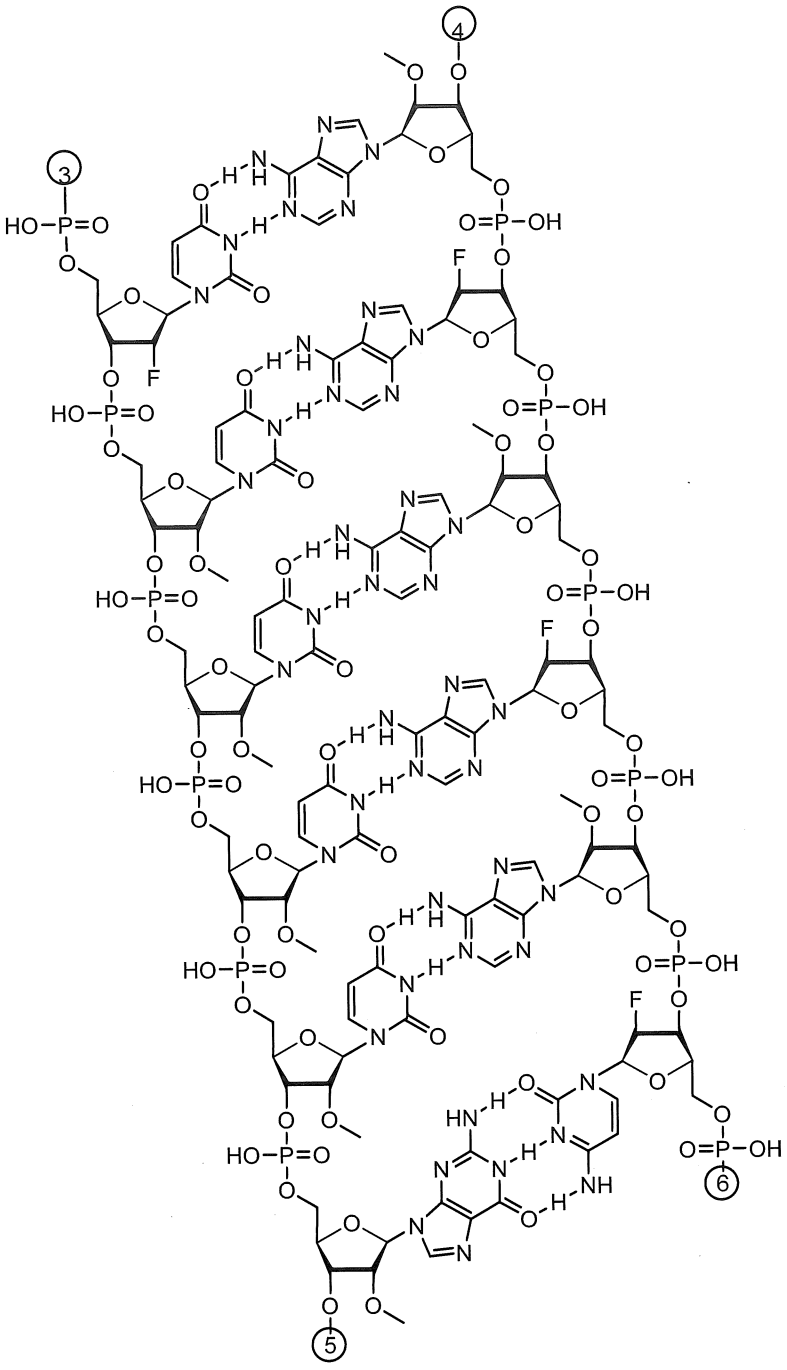
Hình 2D



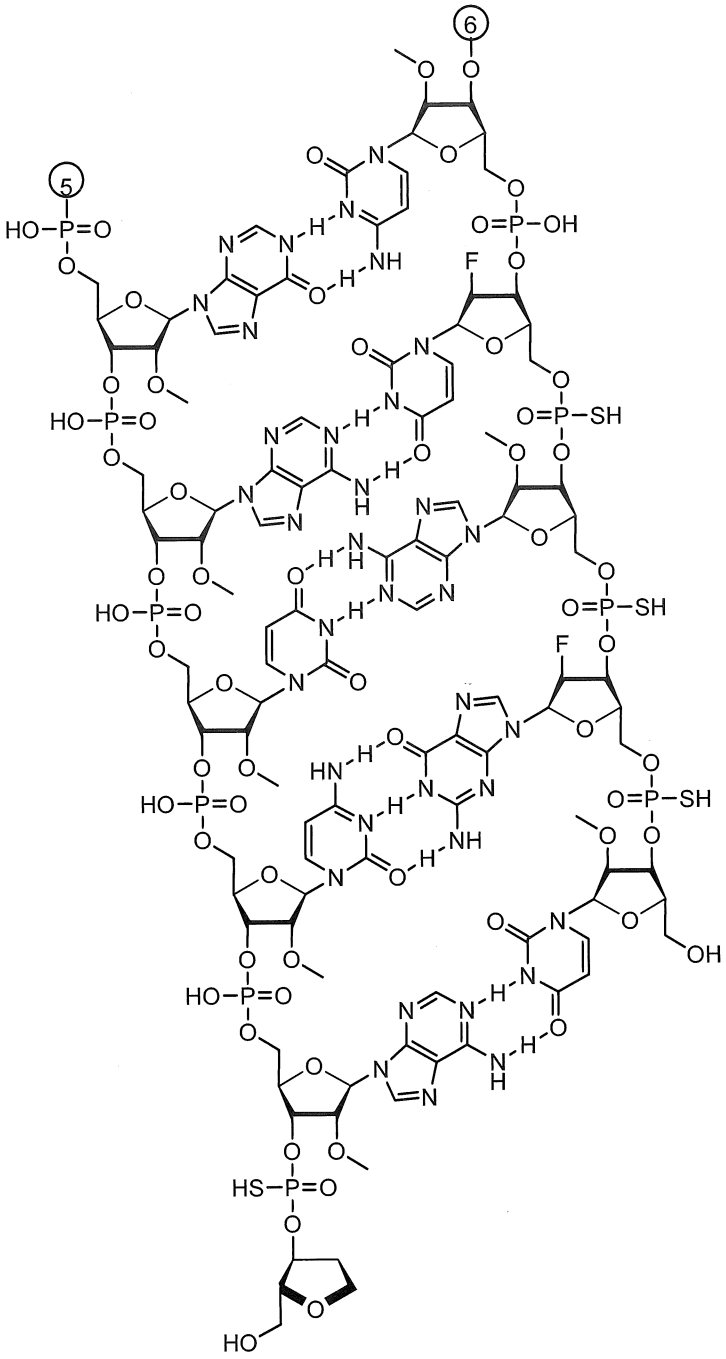
Hình 3A



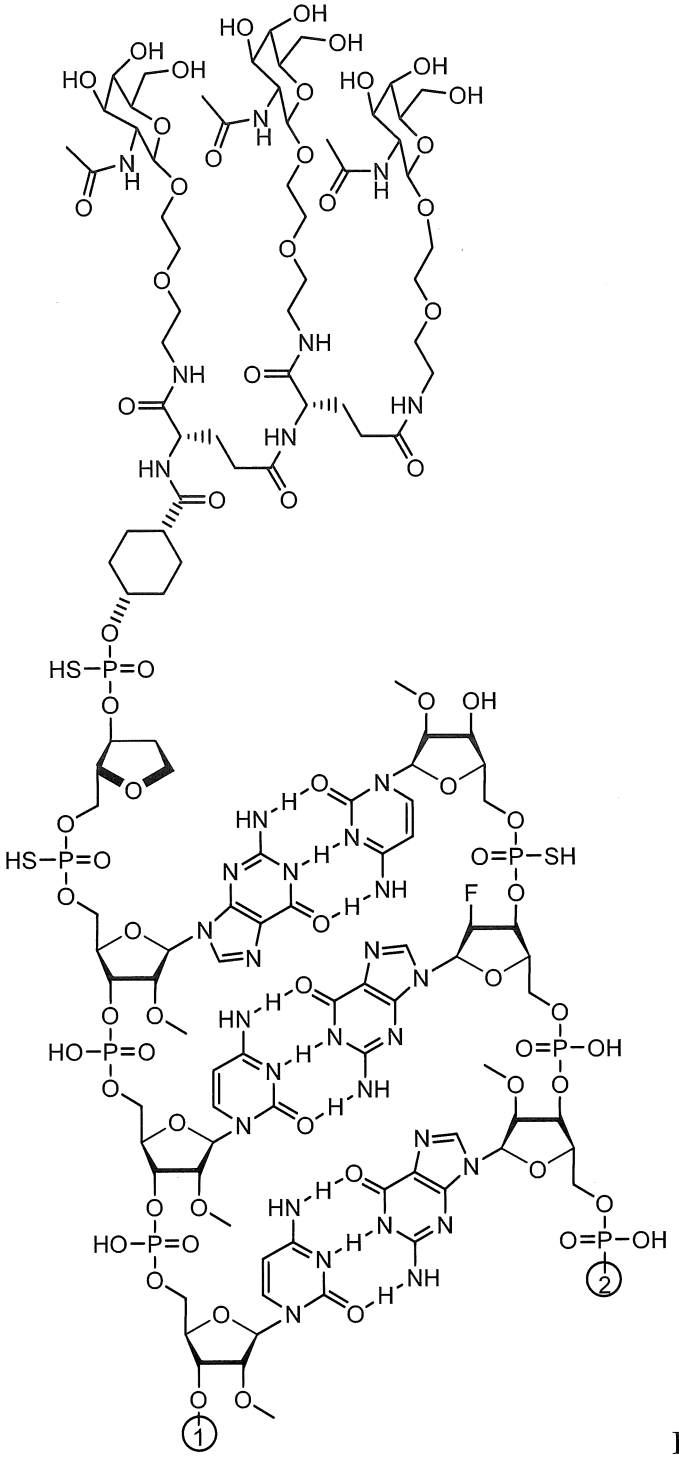
Hình 3B



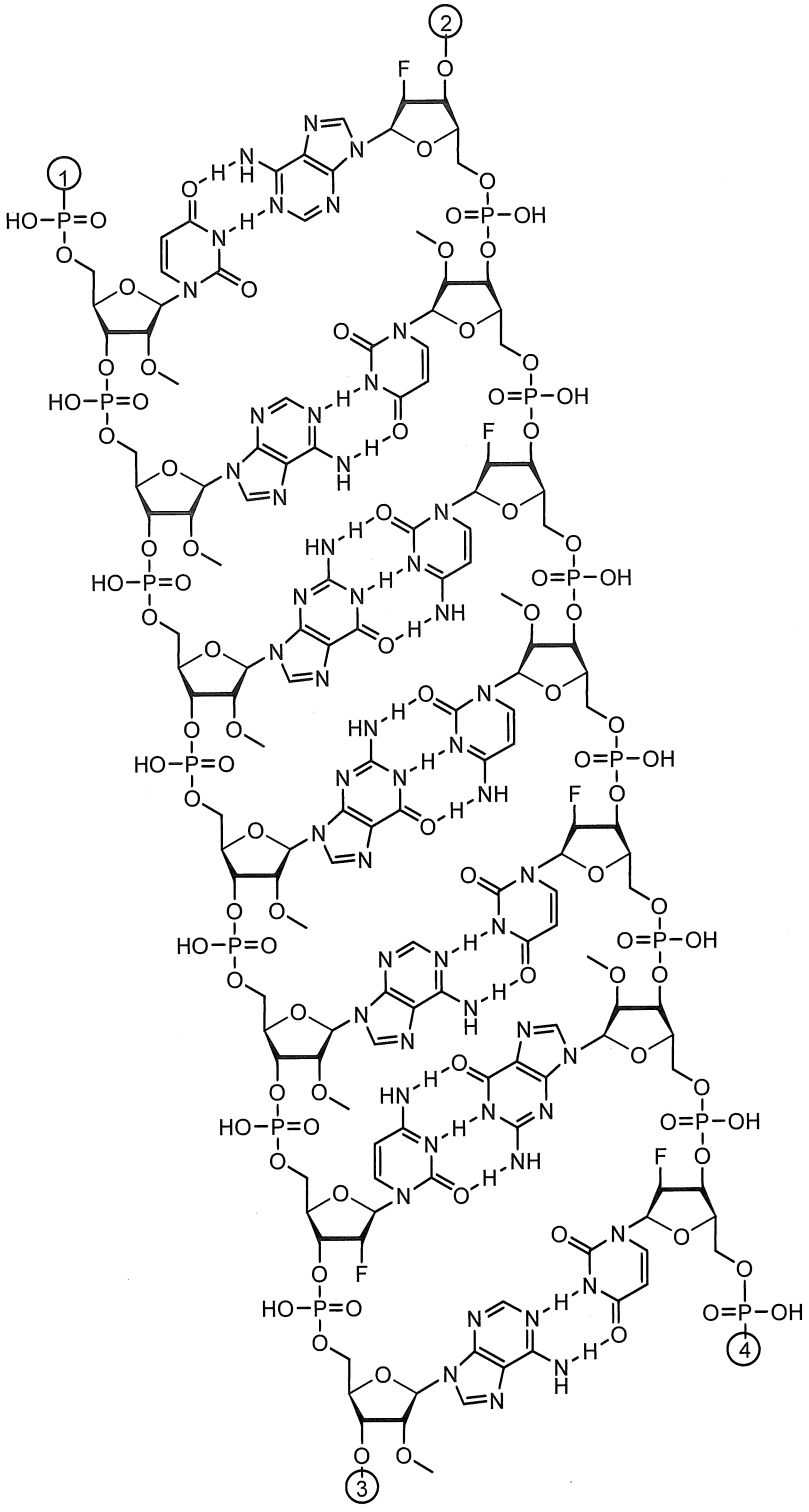
Hình 3C



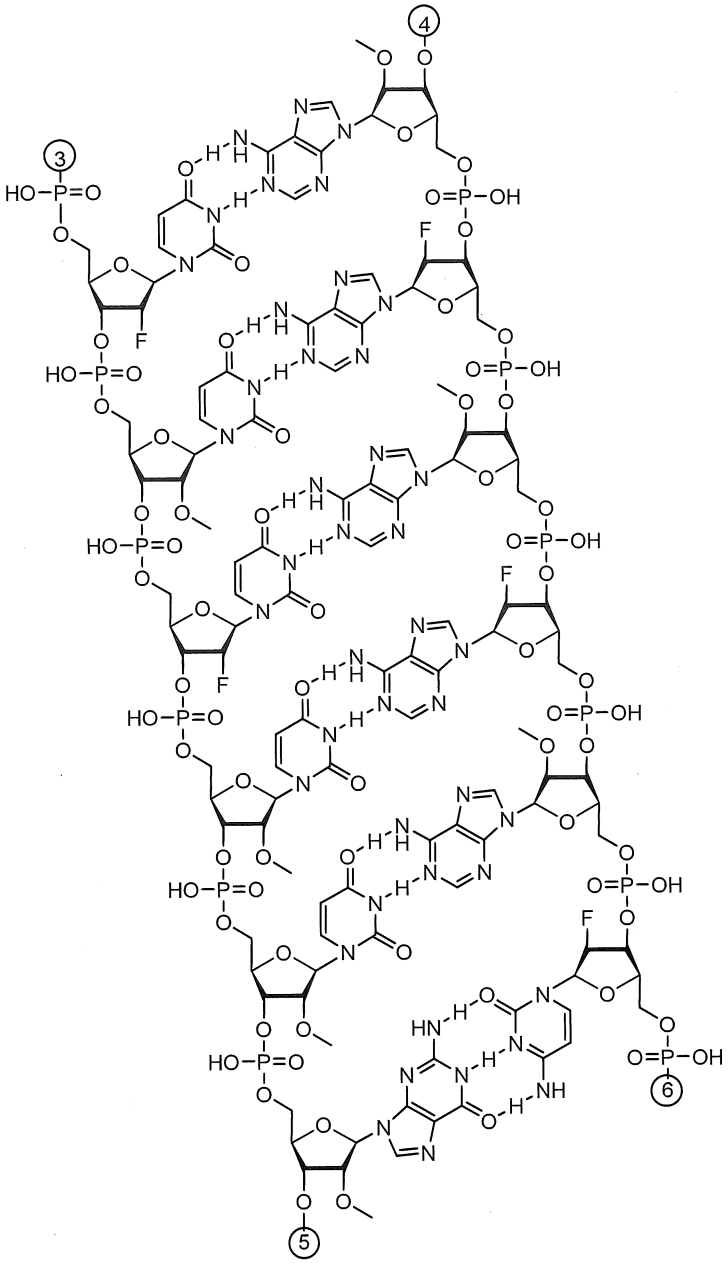
Hình 3D



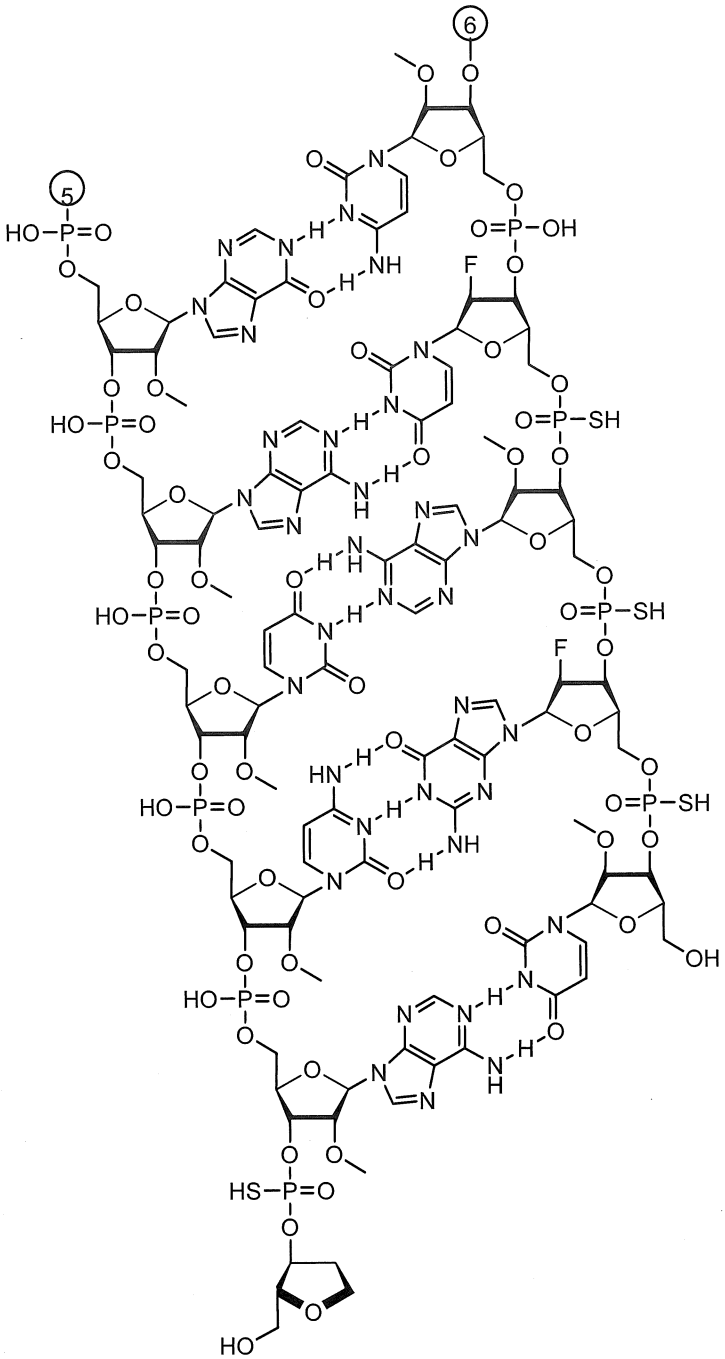
Hình 4A



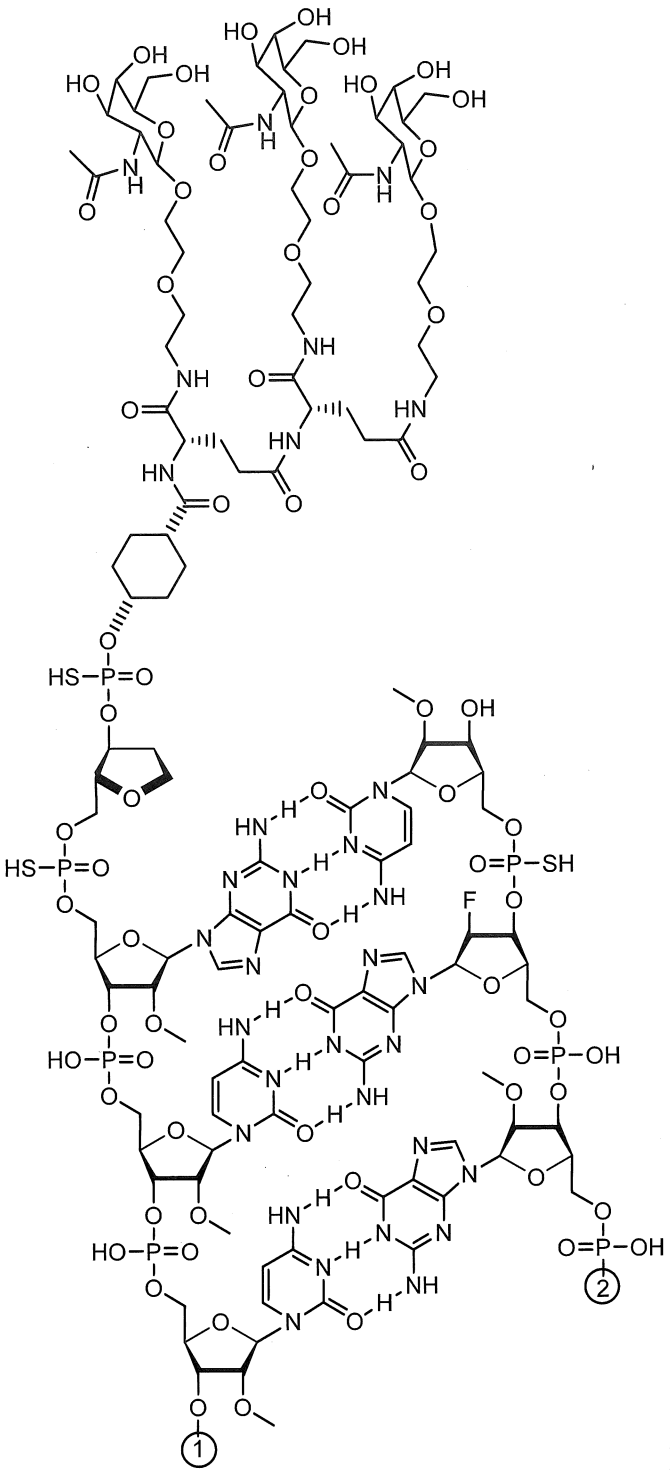
Hình 4B



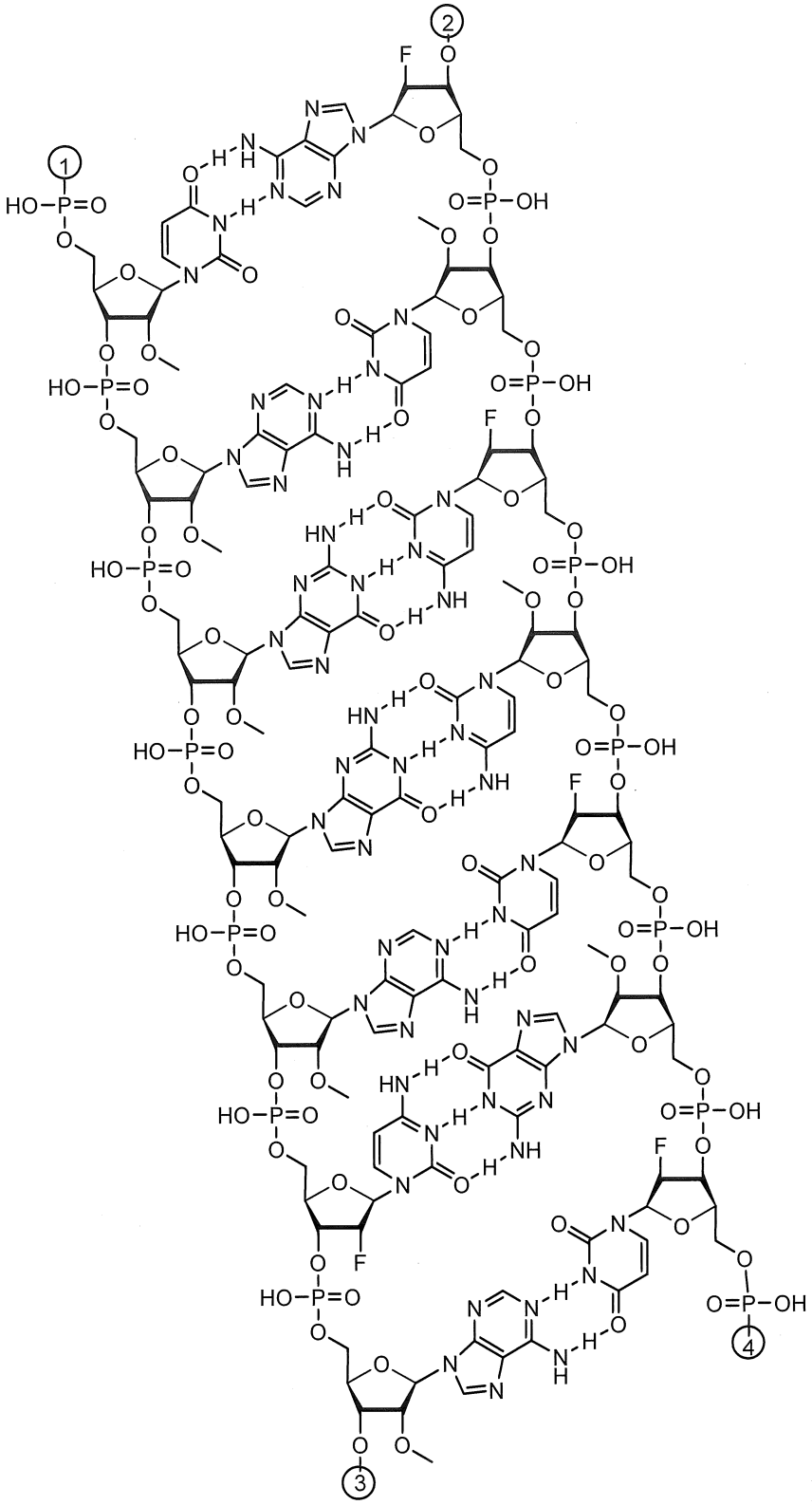
Hình 4C



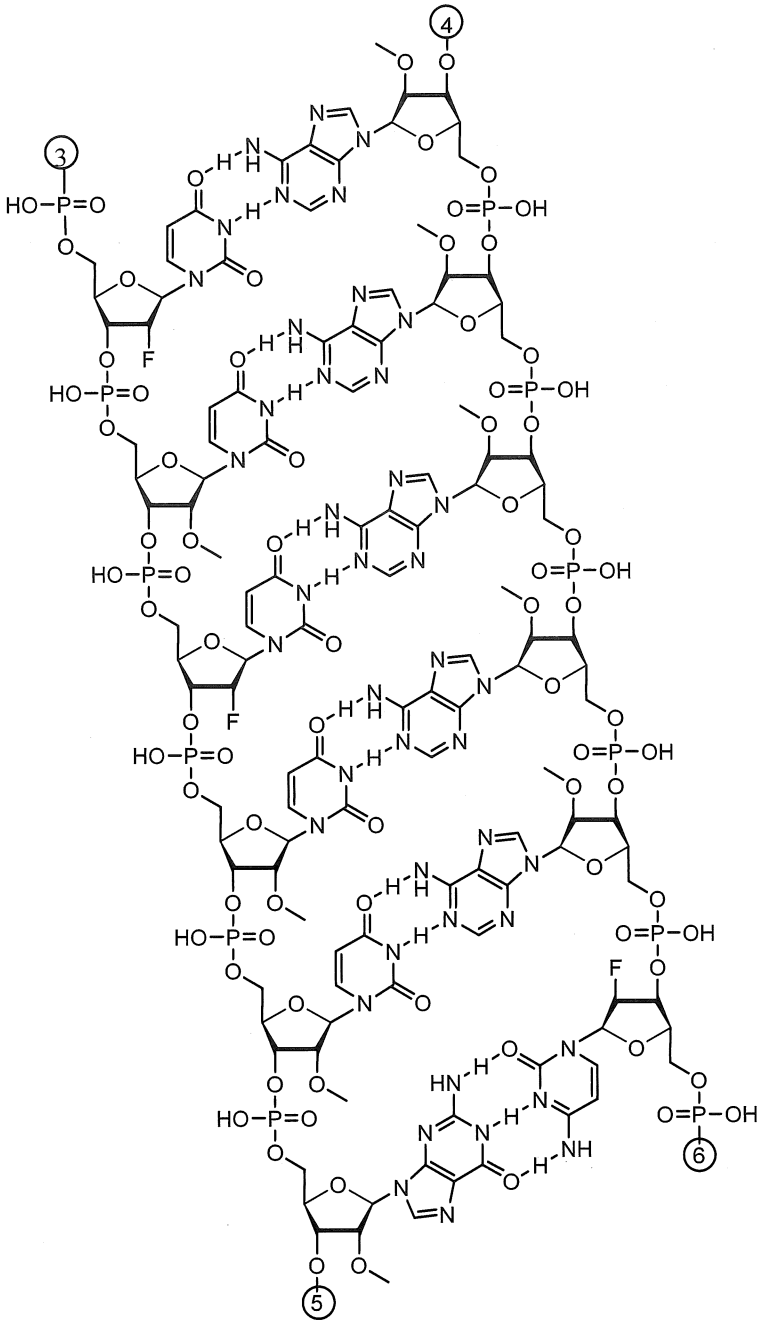
Hình 4D



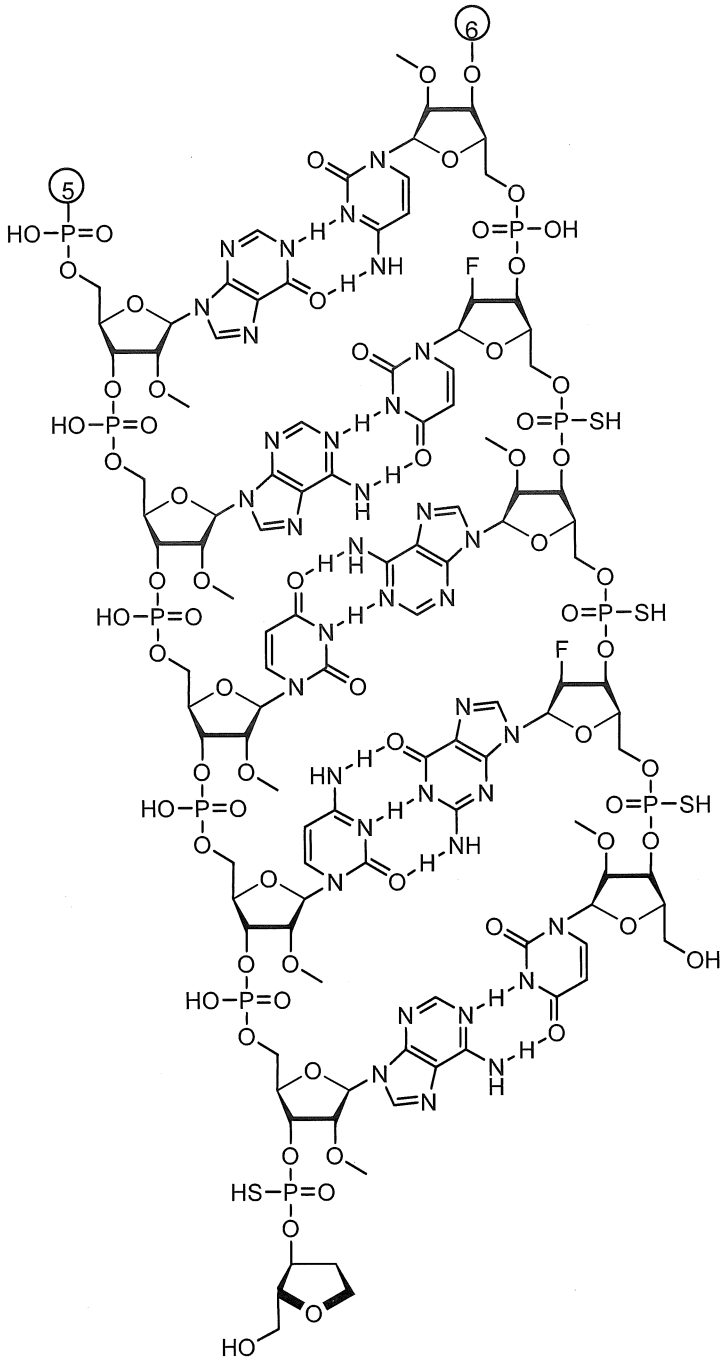
Hình 5A



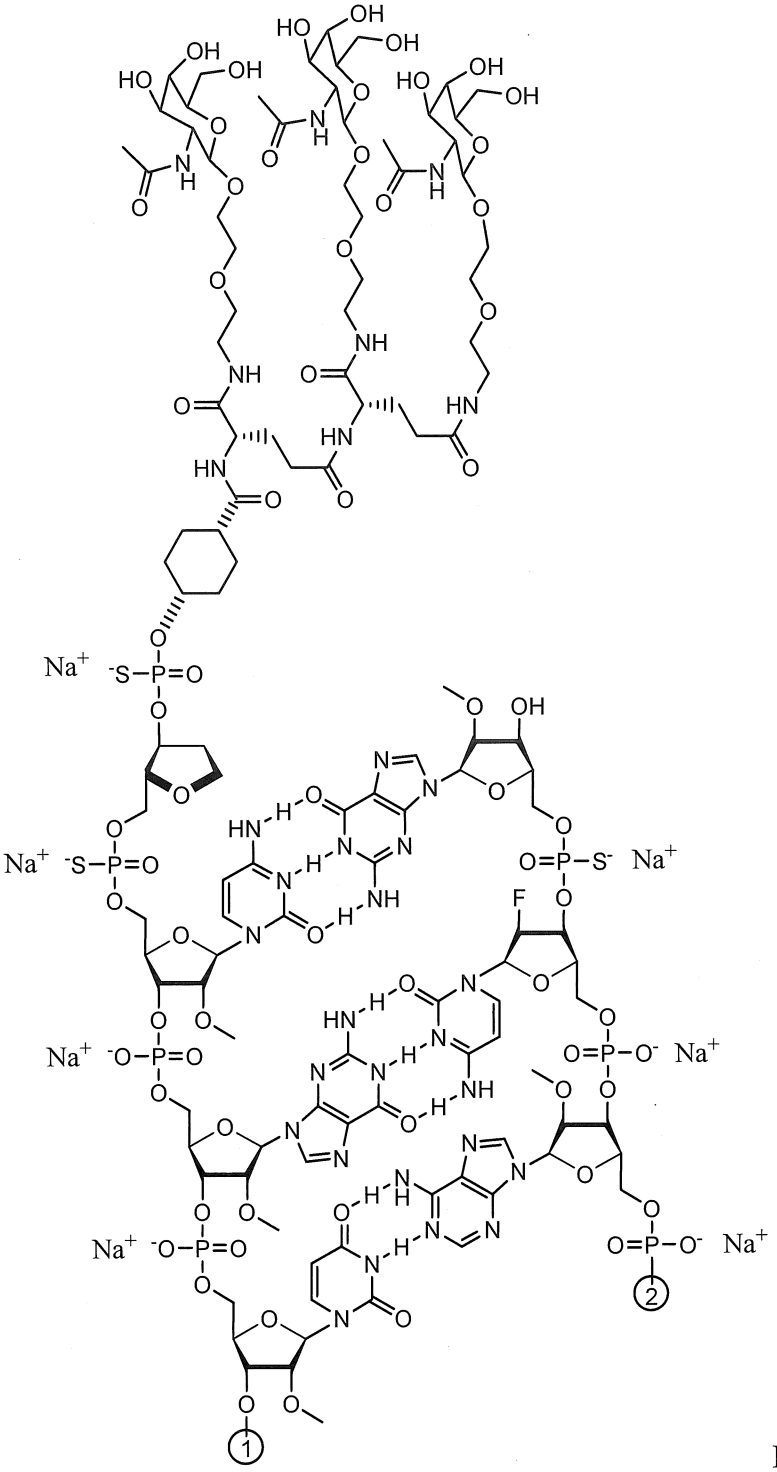
Hình 5B



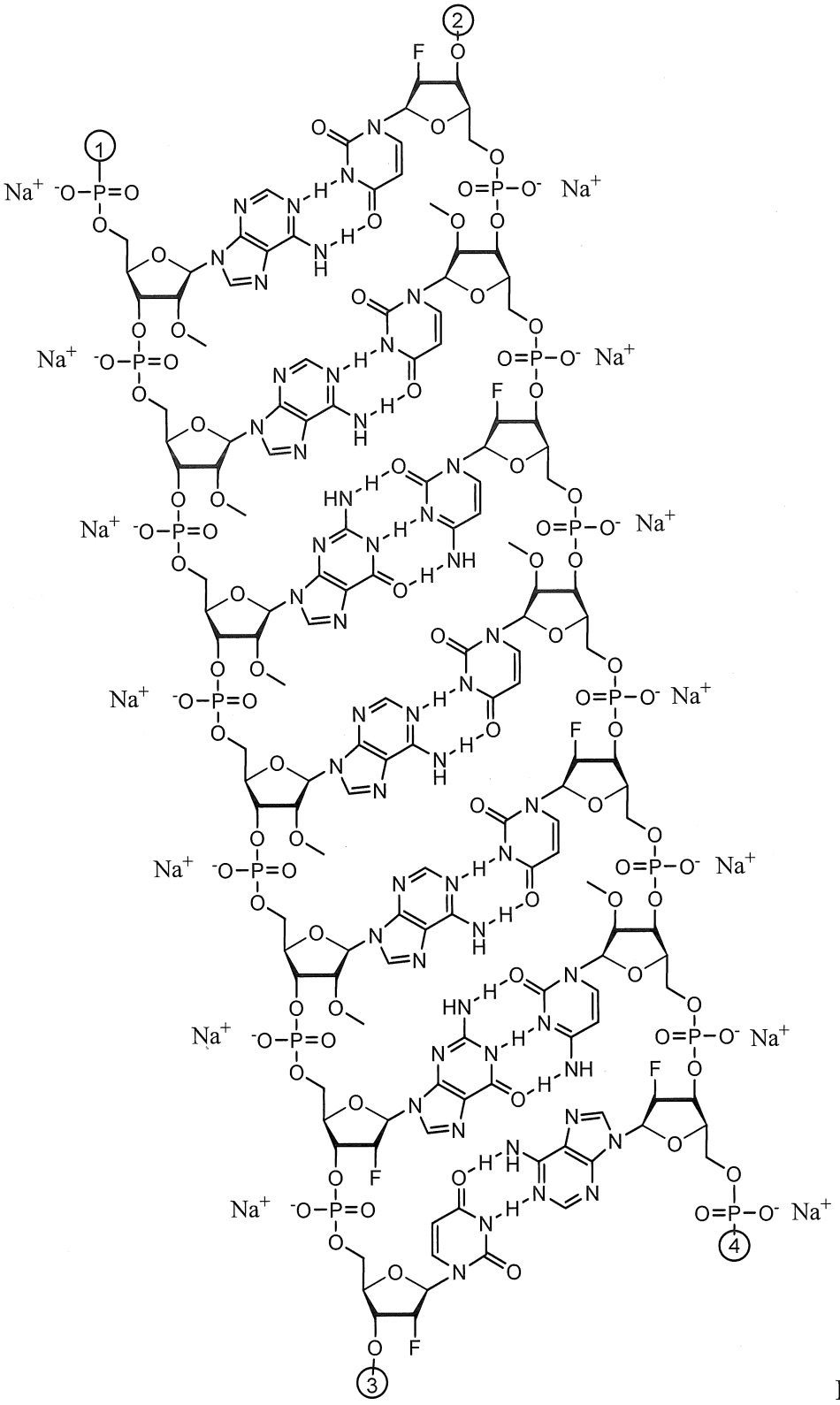
Hình 5C



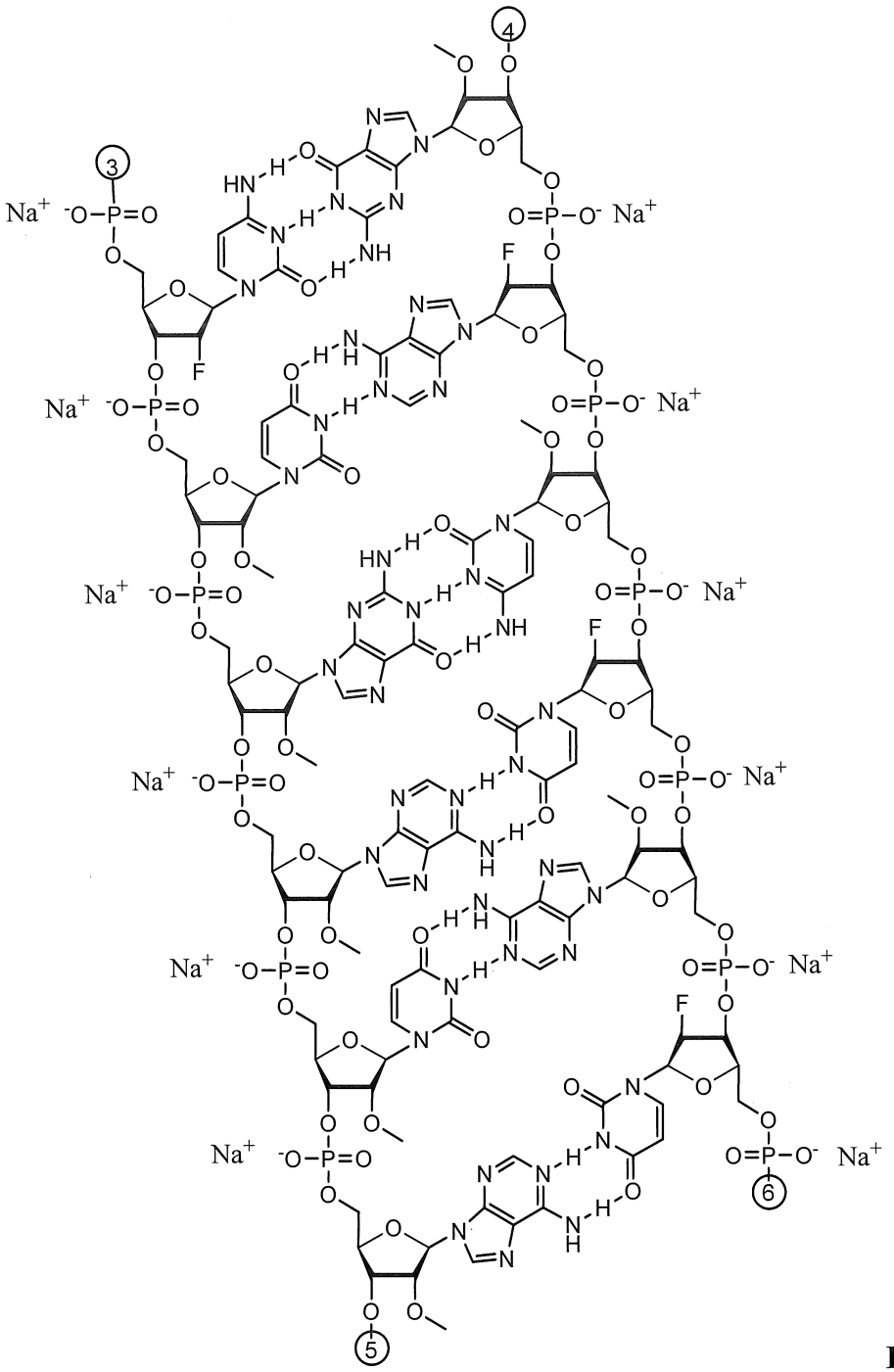
Hình 5D



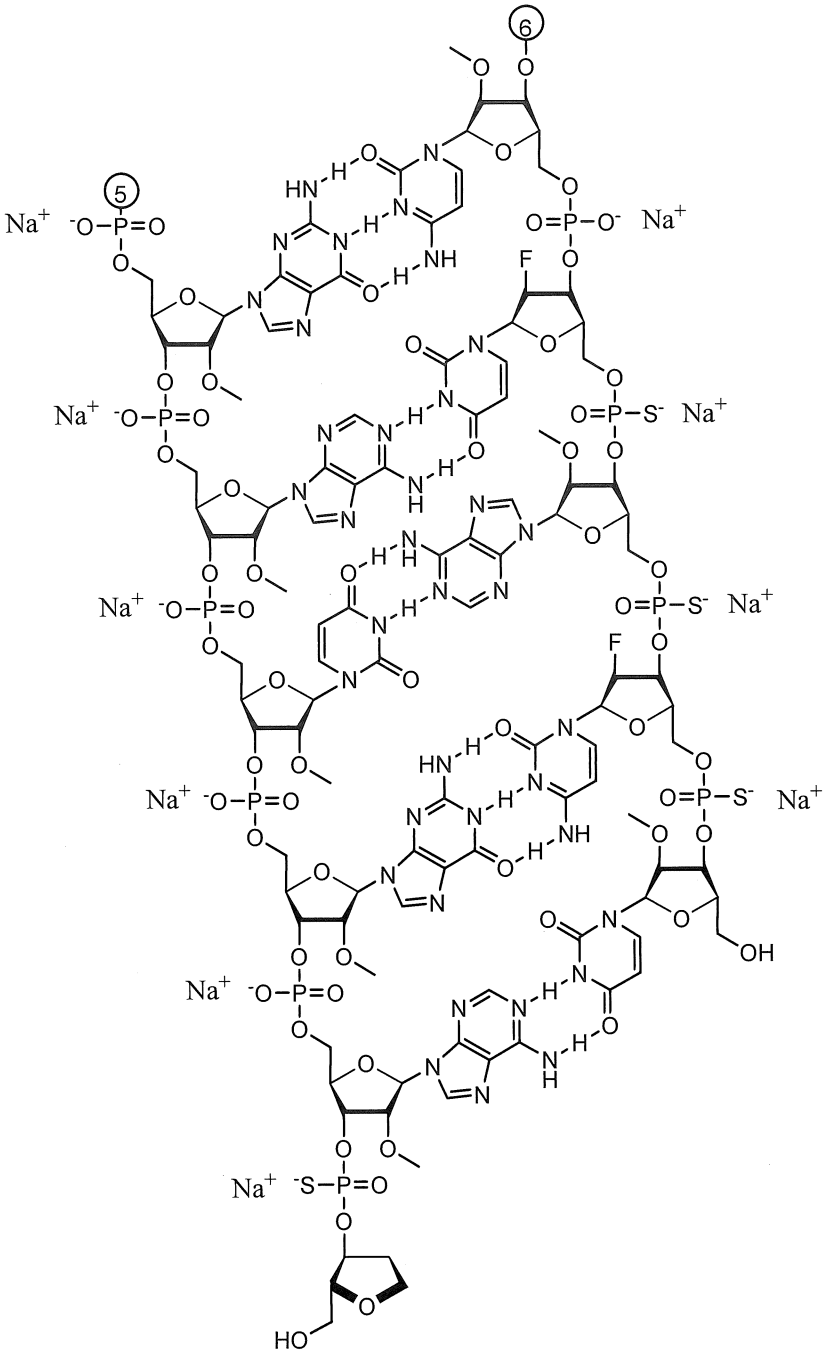
Hình 6A



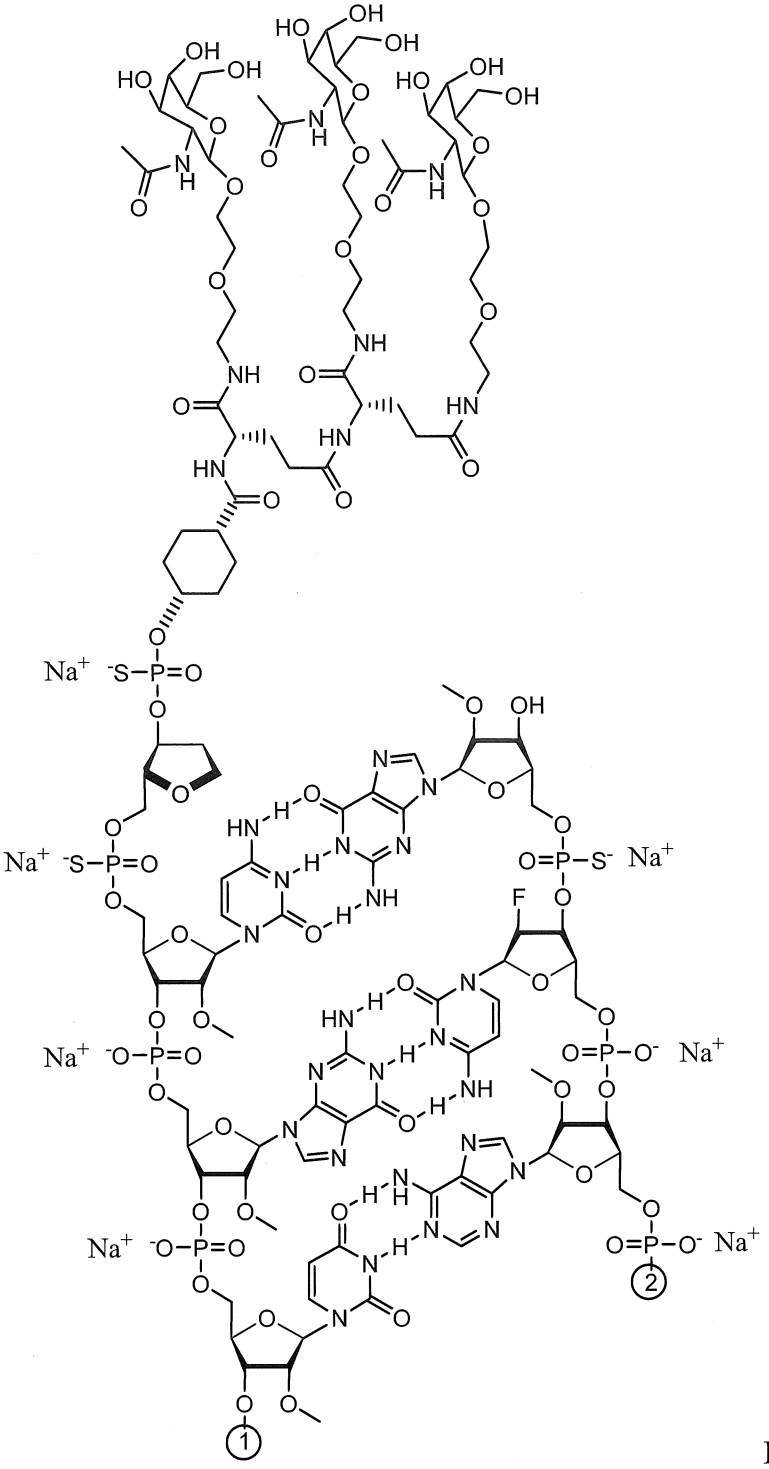
Hình 6B



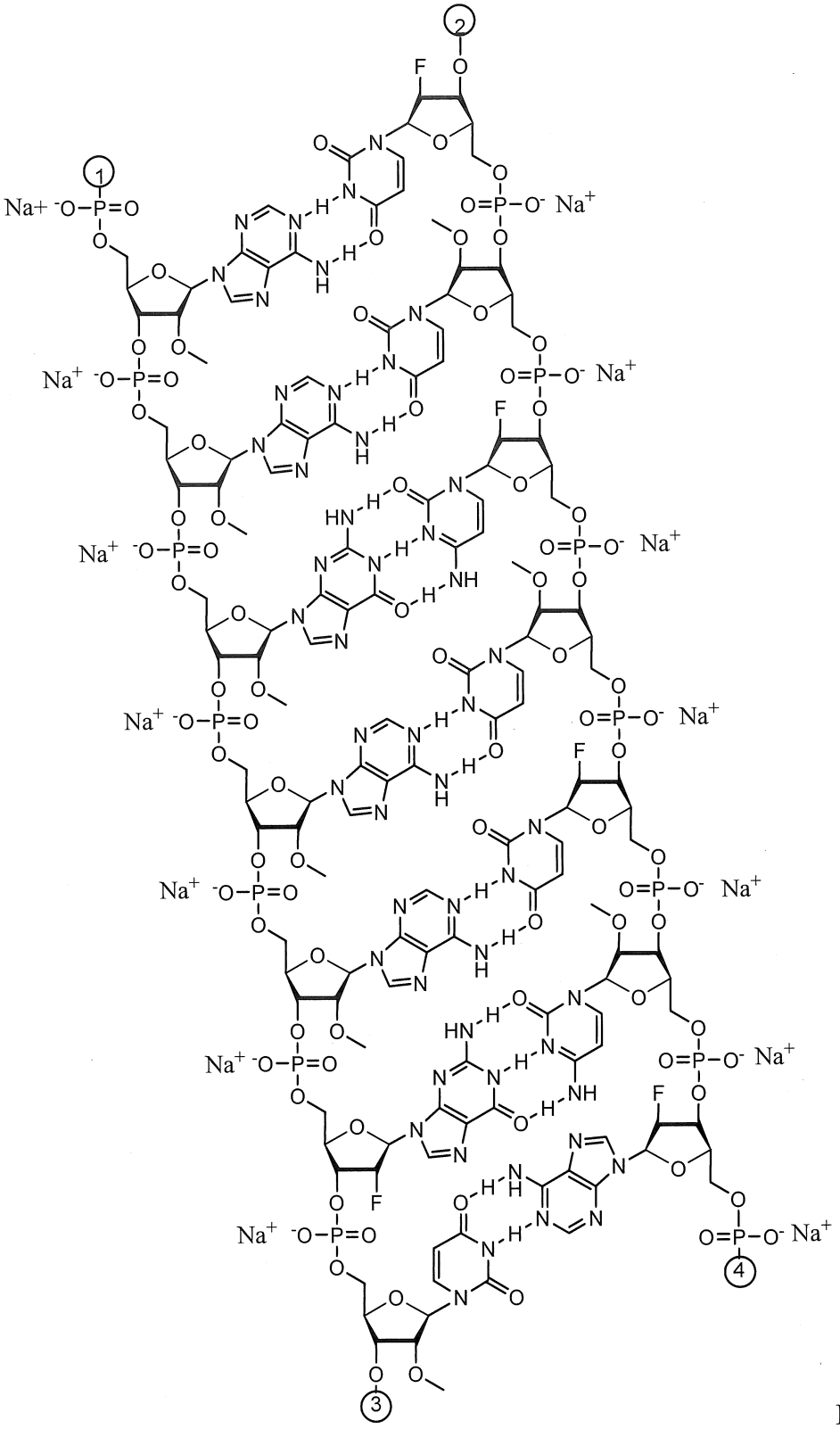
Hình 6C



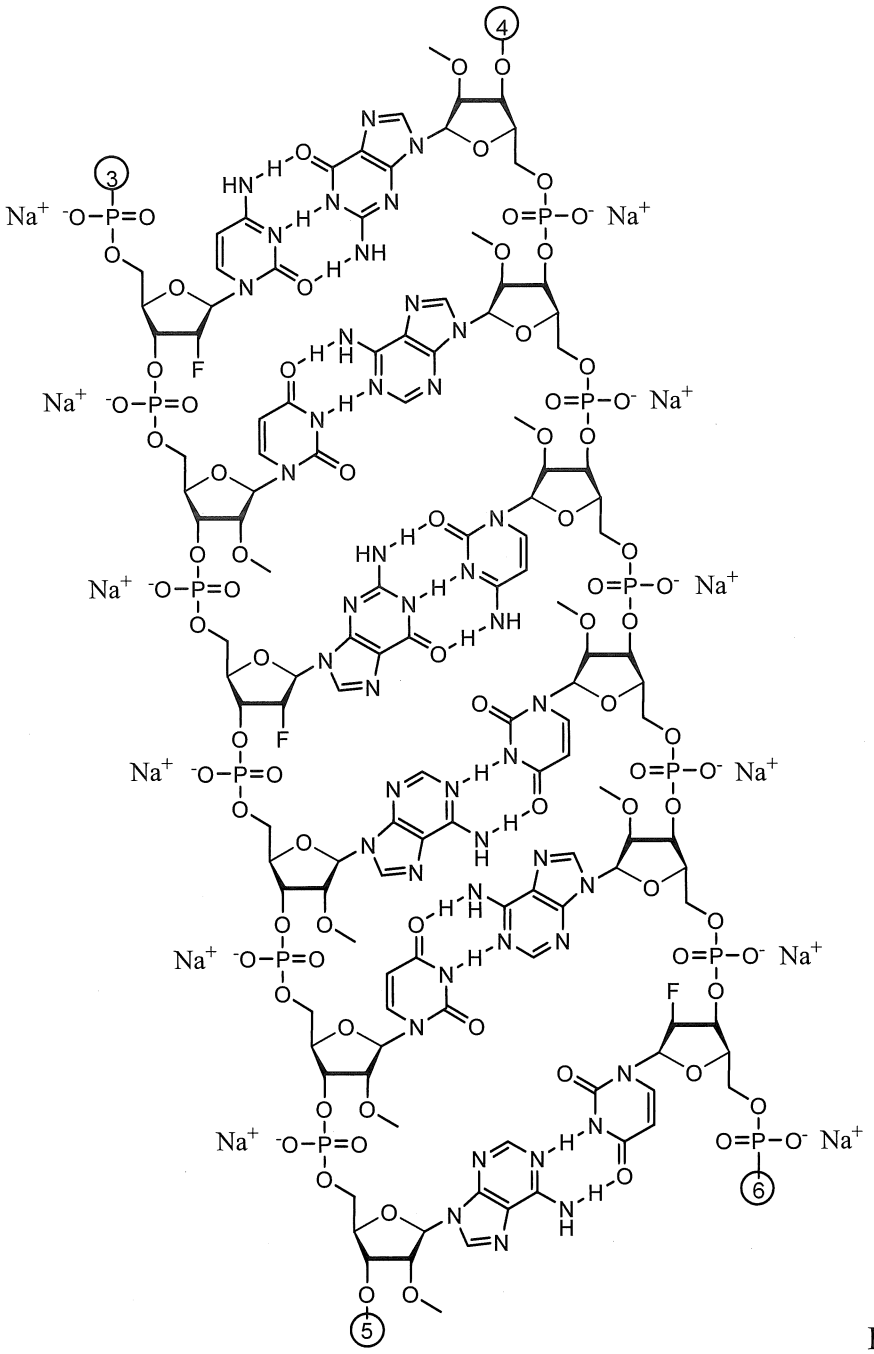
Hình 6D



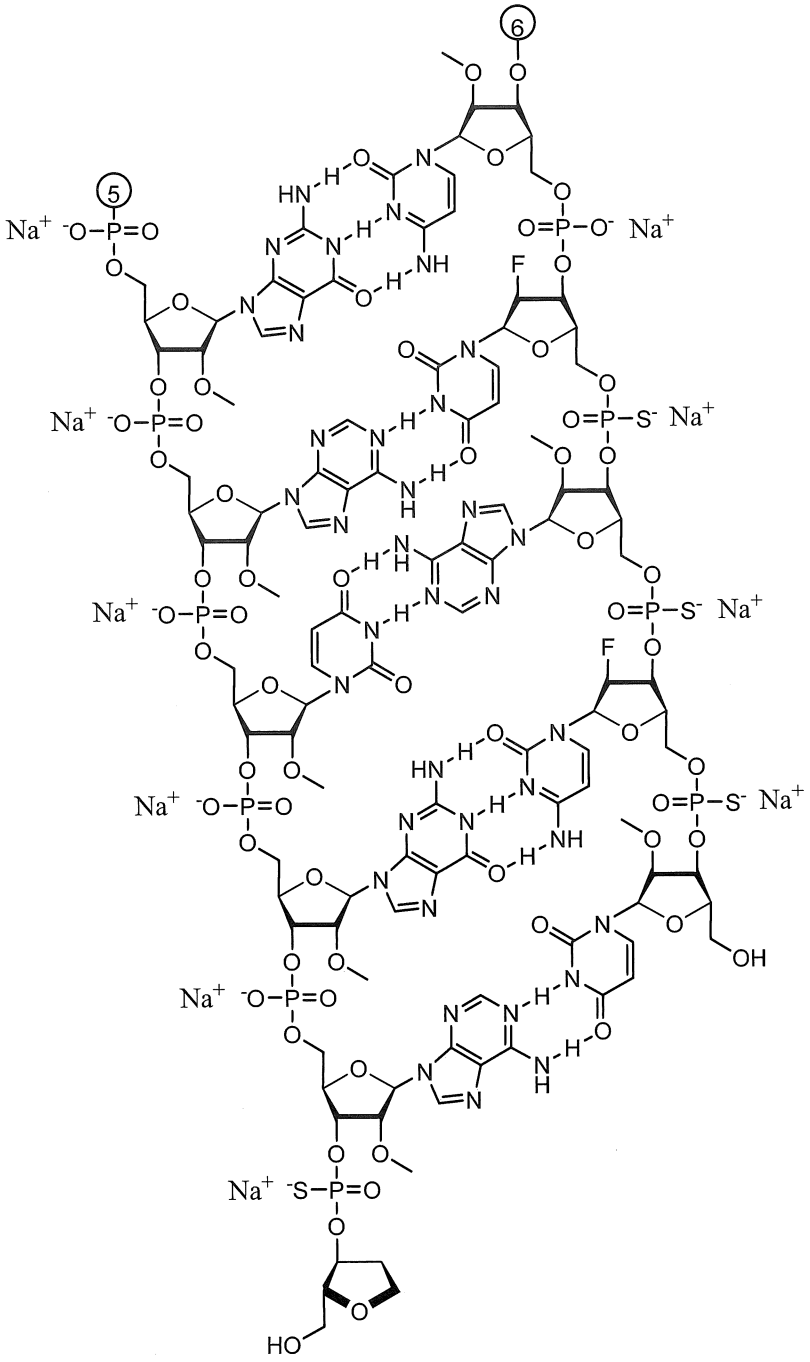
Hình 7A



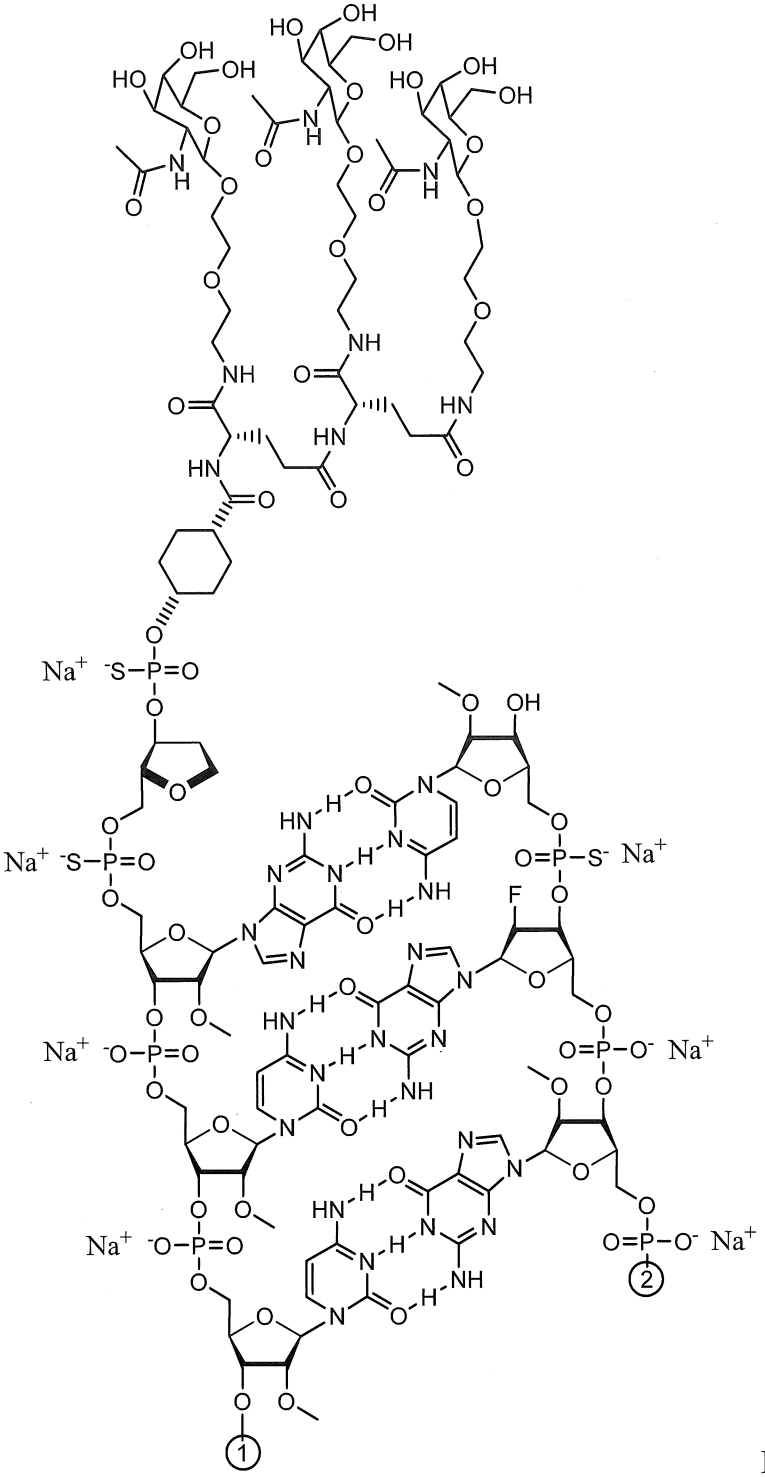
Hình 7B



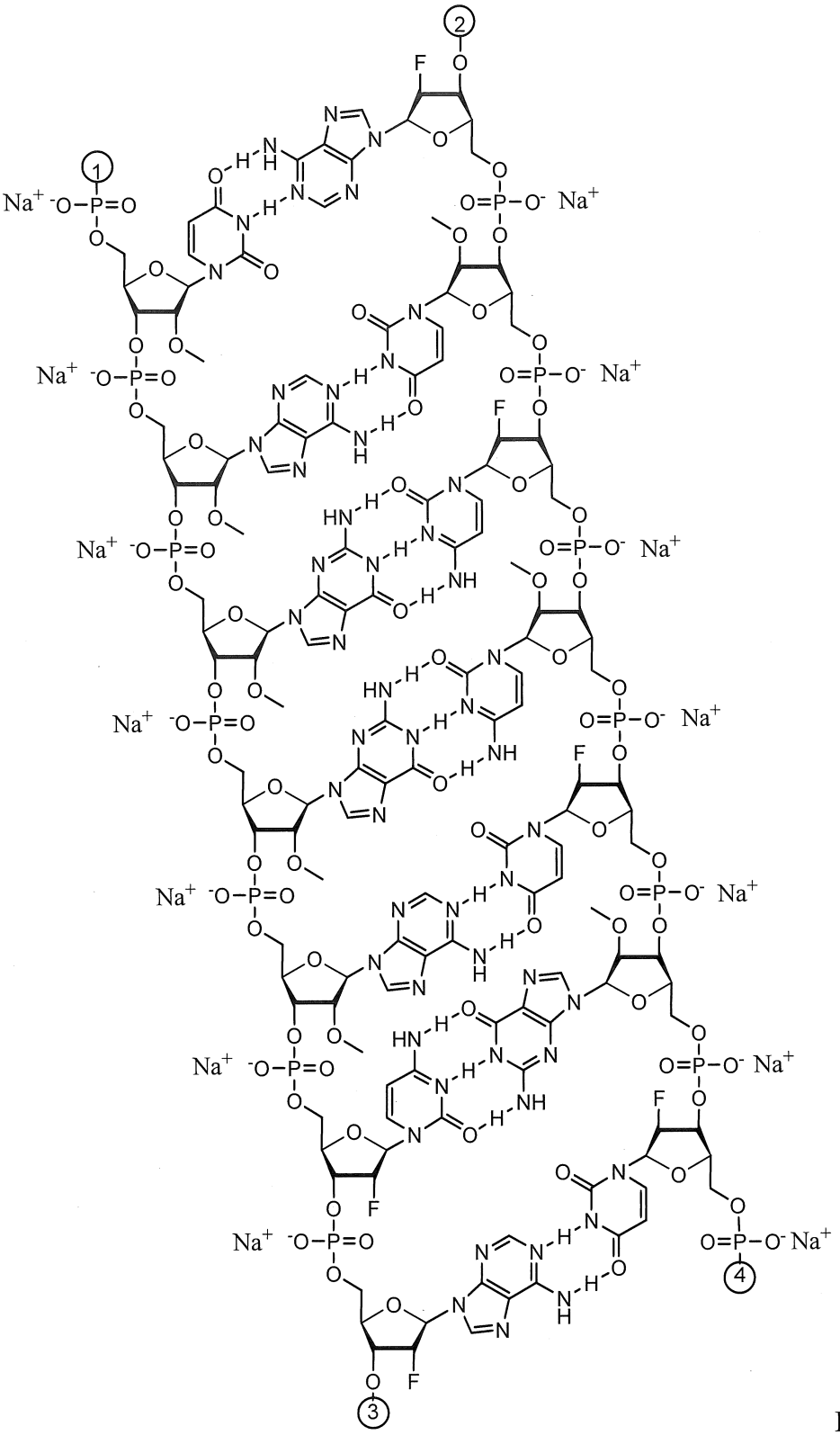
Hình 7C



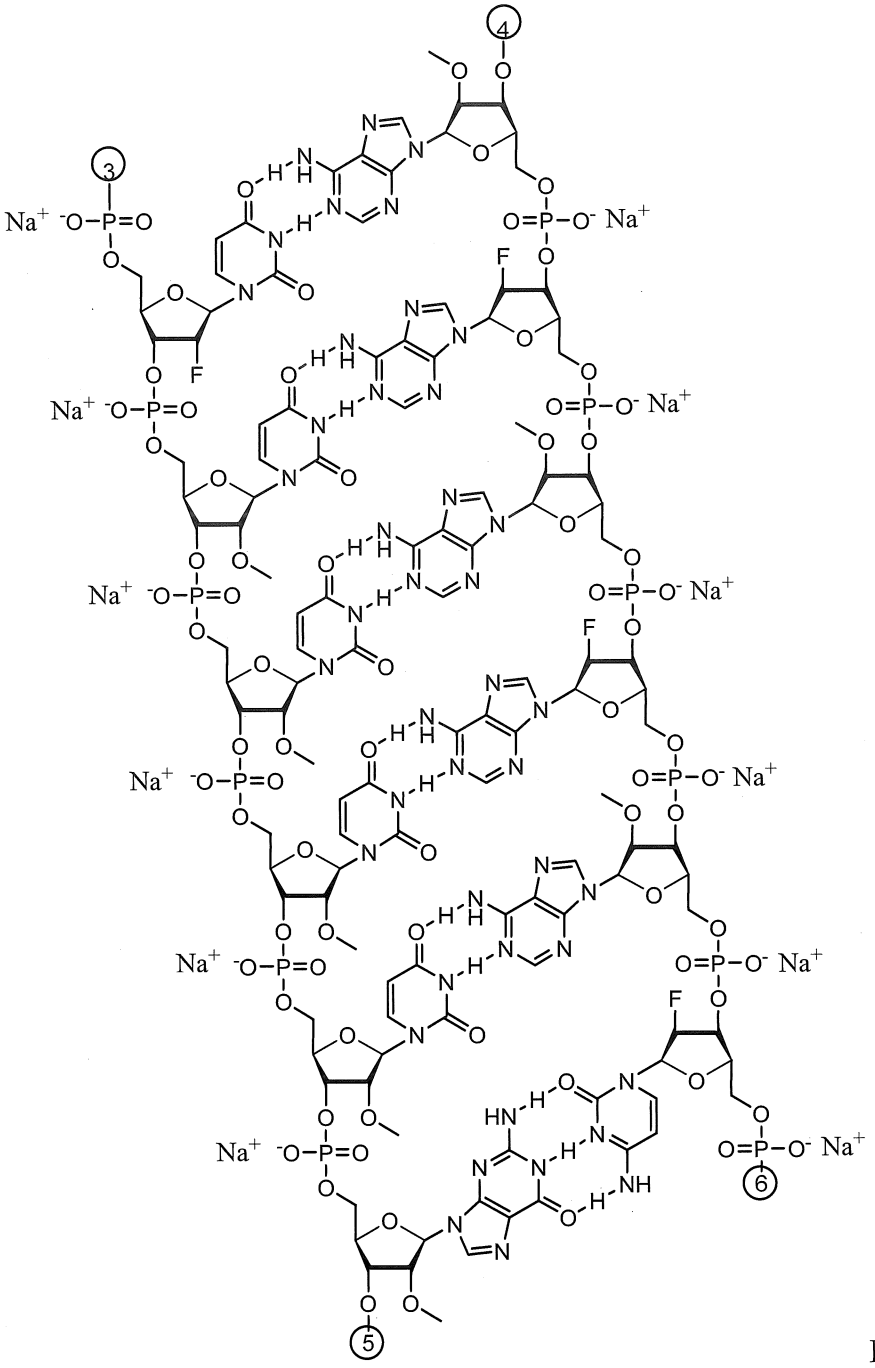
Hình 7D



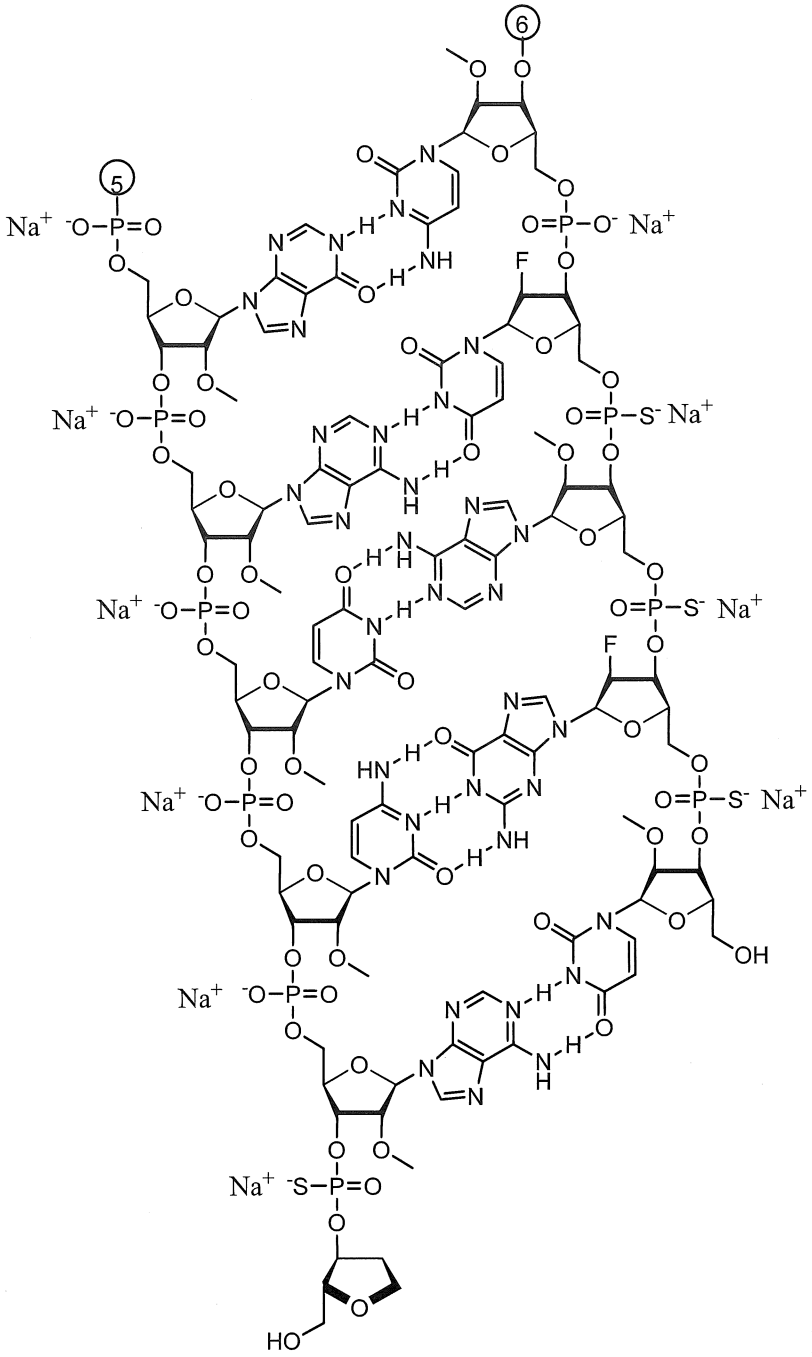
Hình 8A



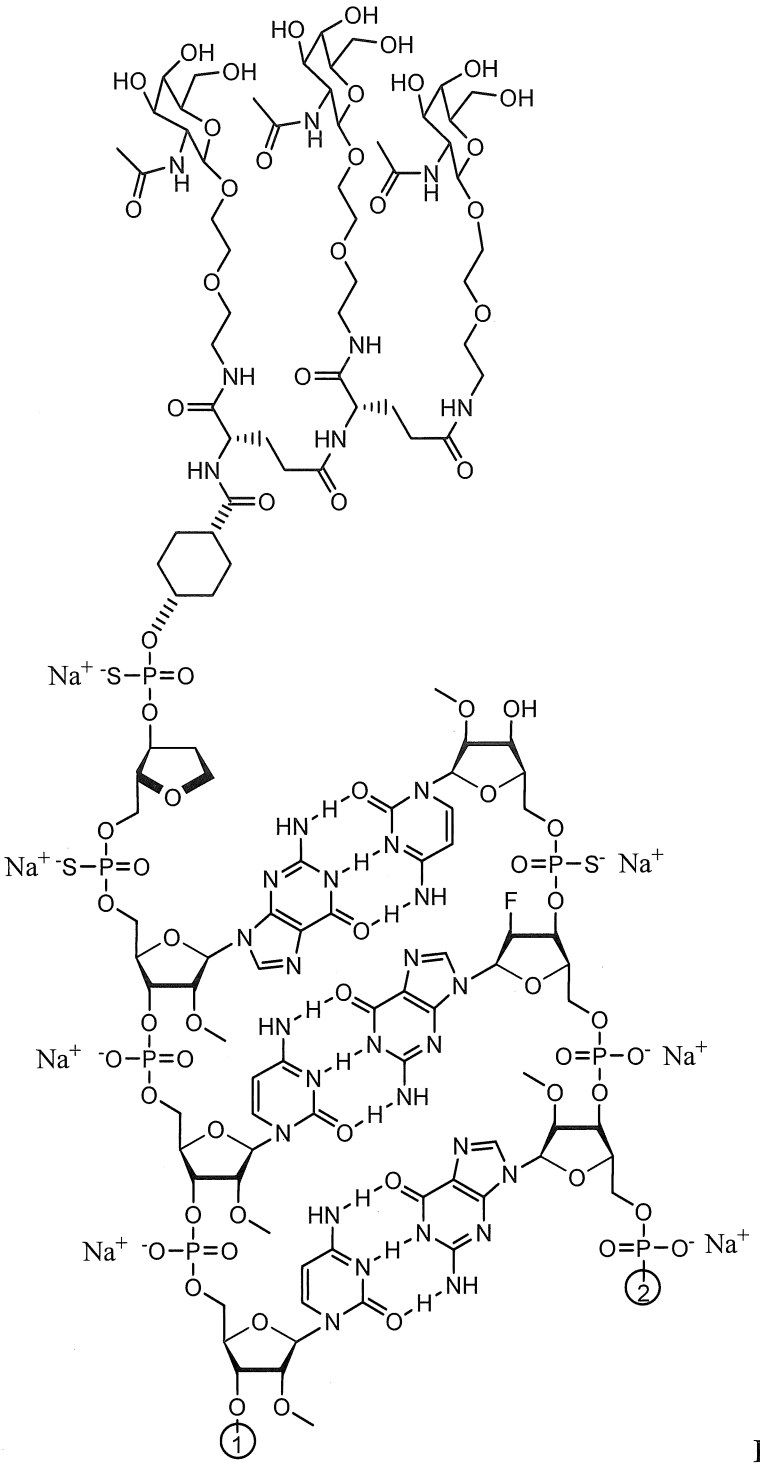
Hình 8B



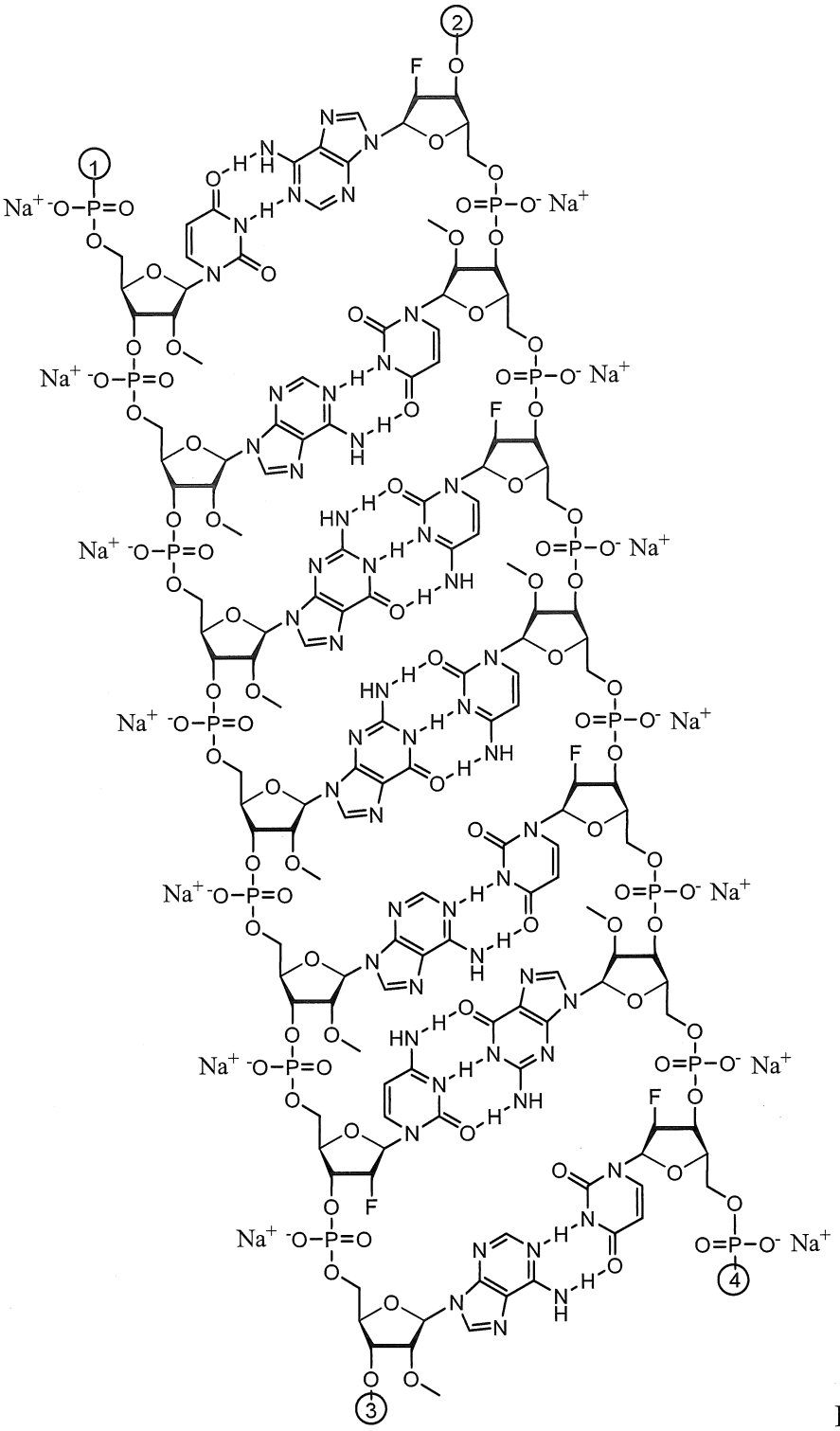
Hình 8C



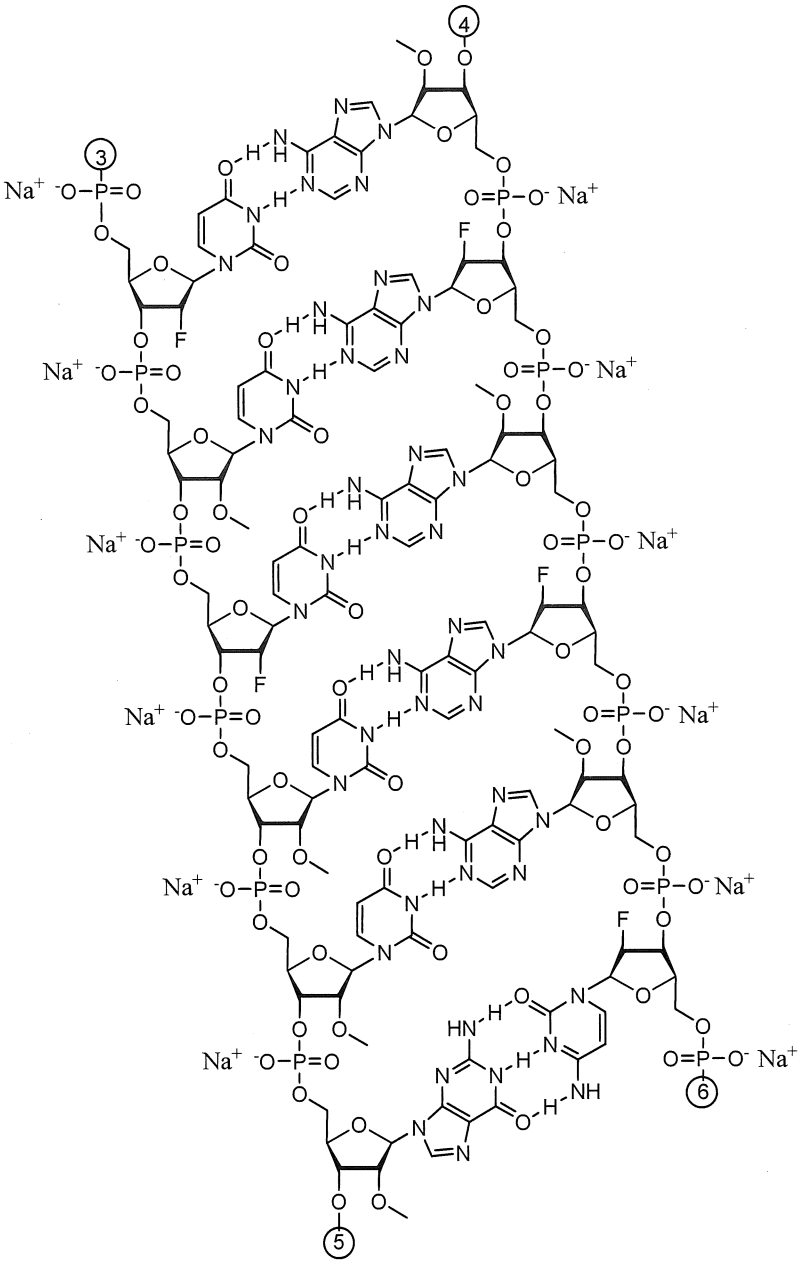
Hình 8D



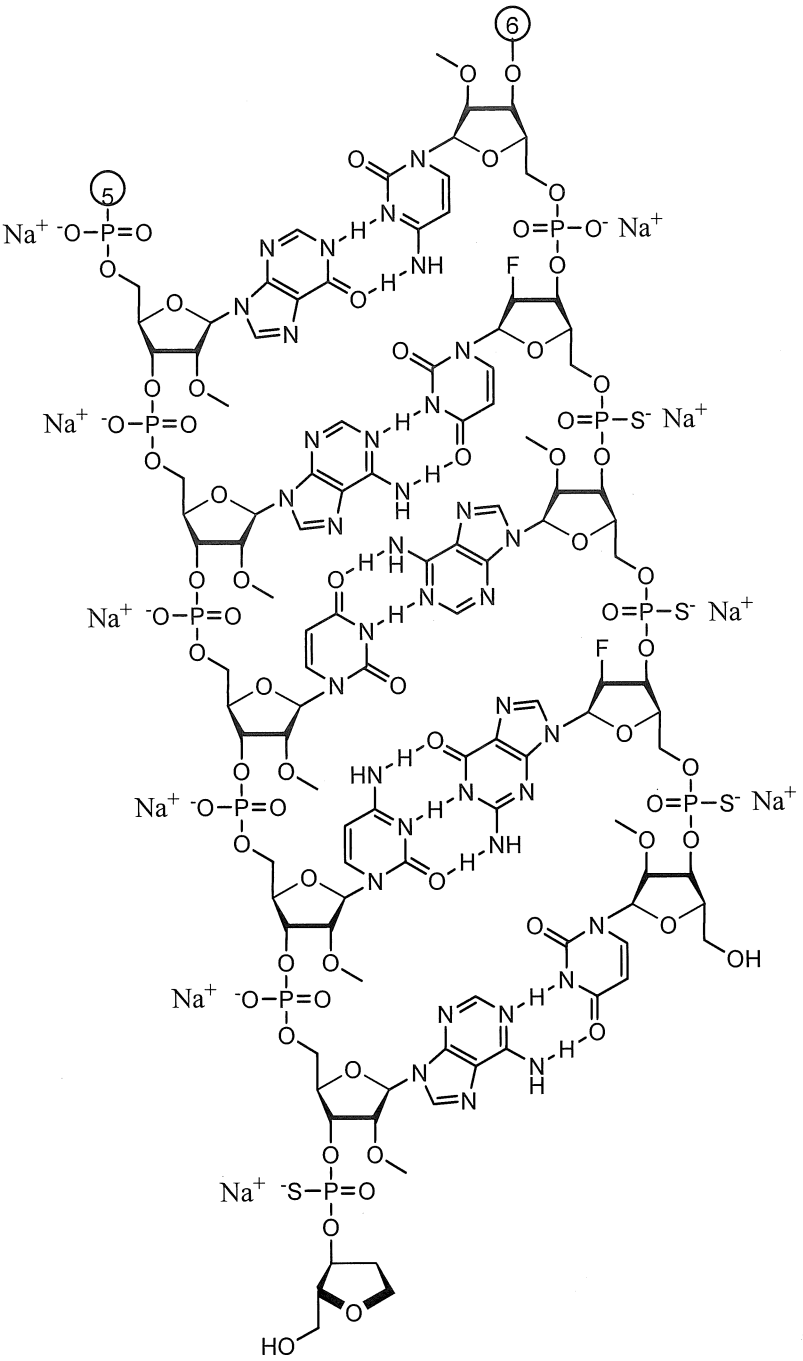
Hình 9A



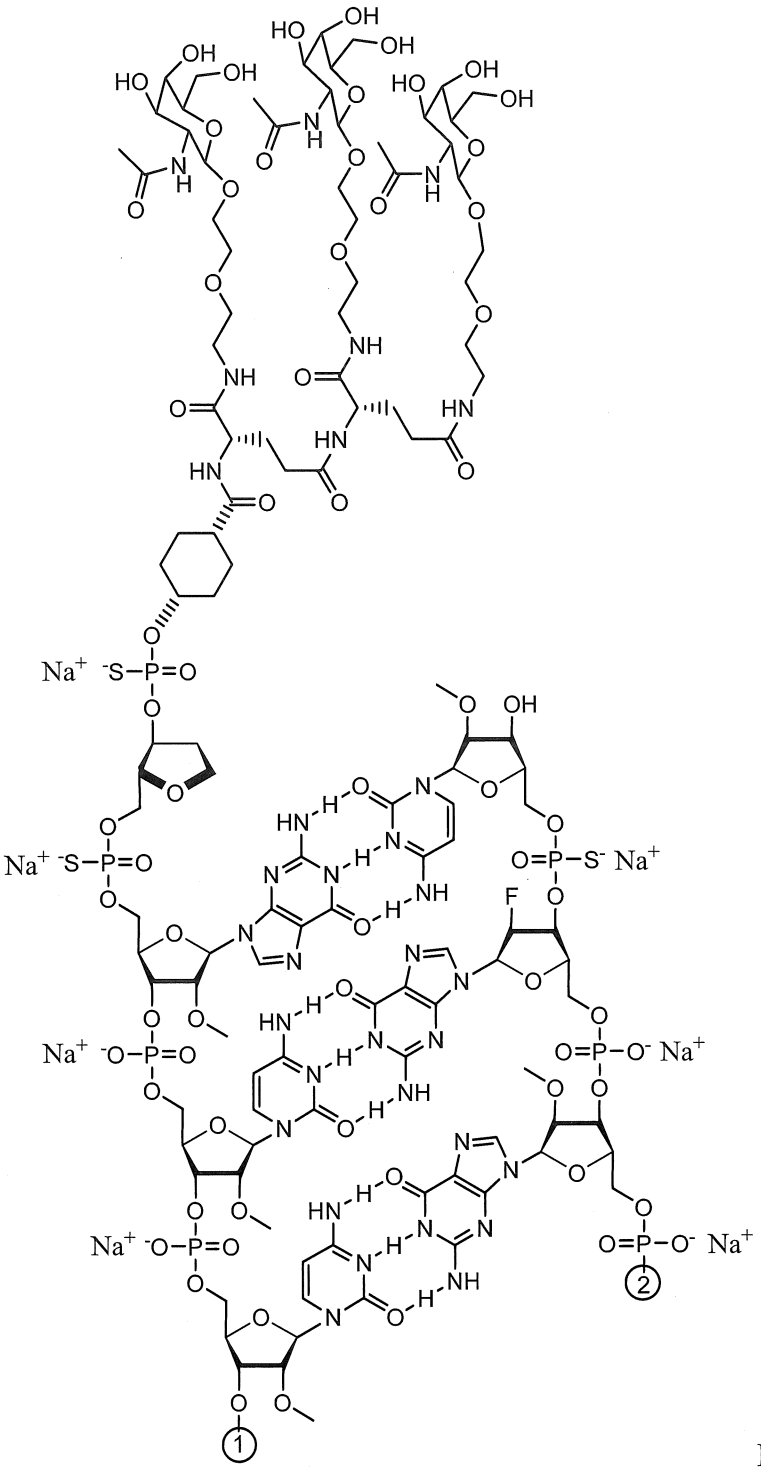
Hình 9B



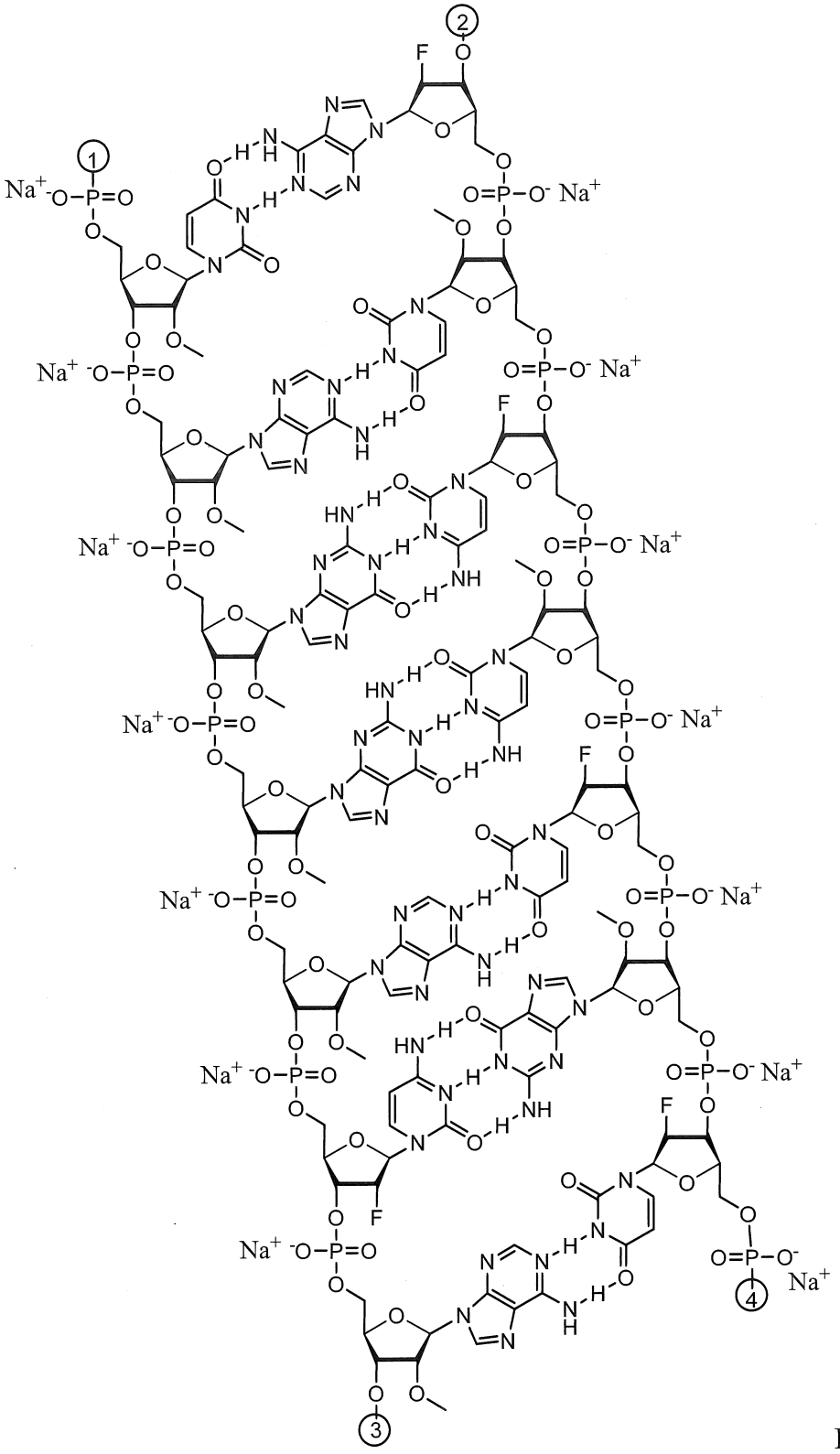
Hình 9C



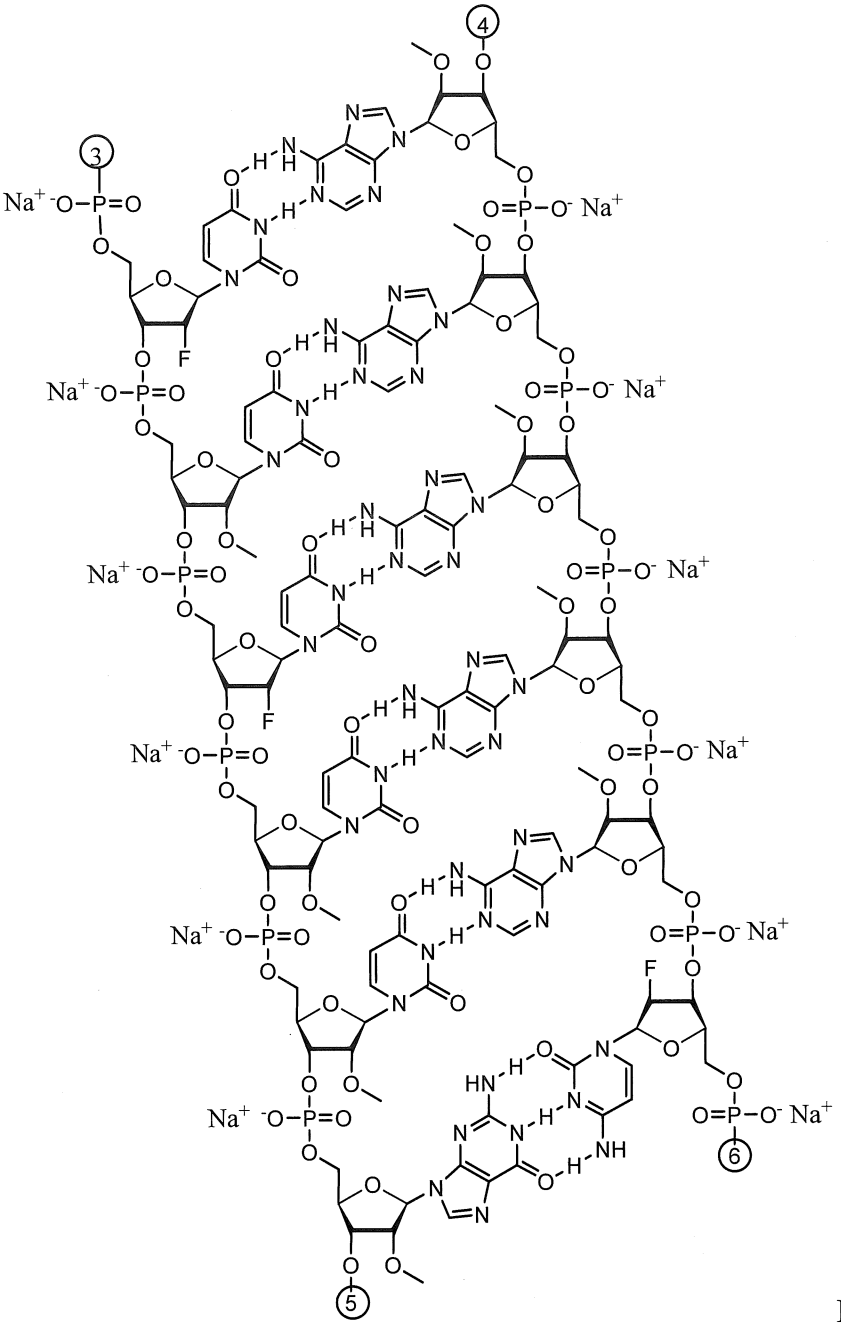
Hình 9D



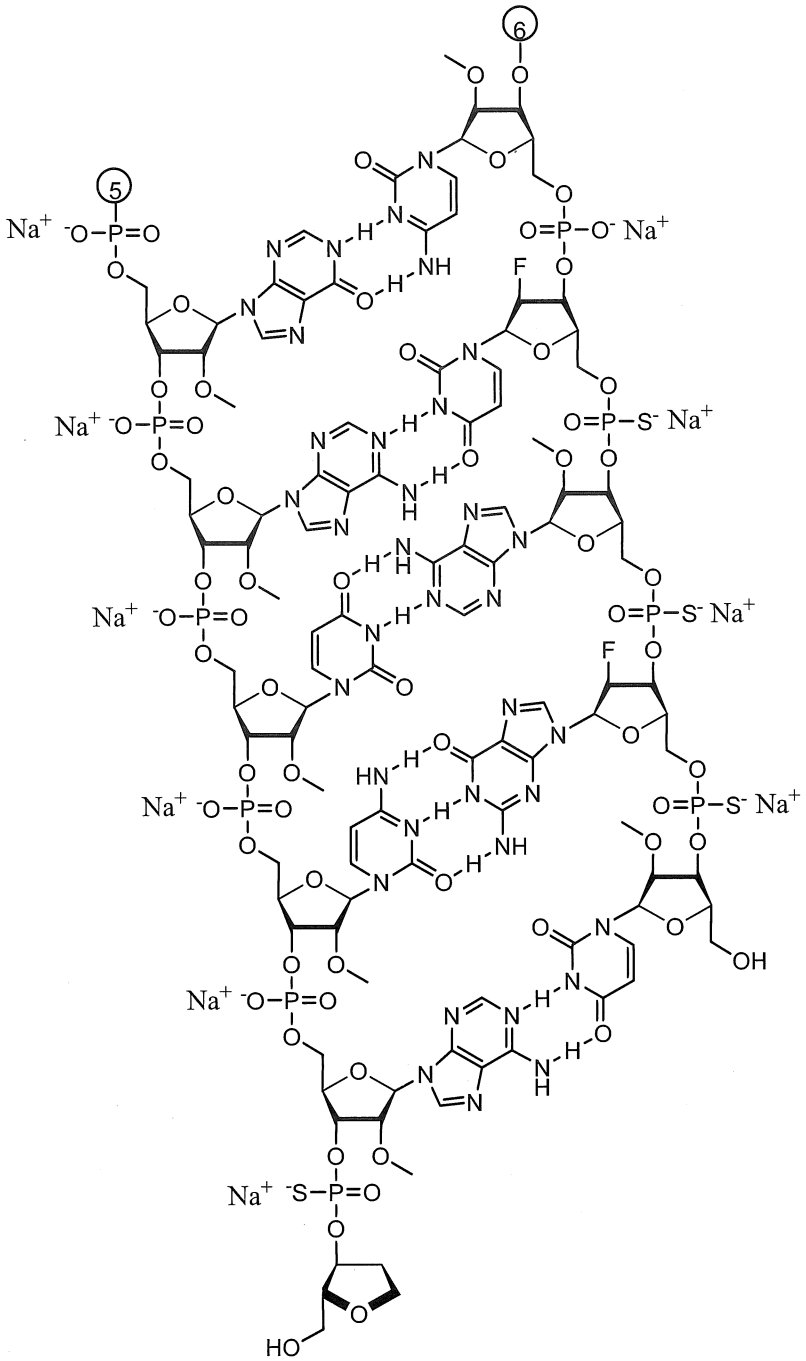
Hình 10A



Hình 10B



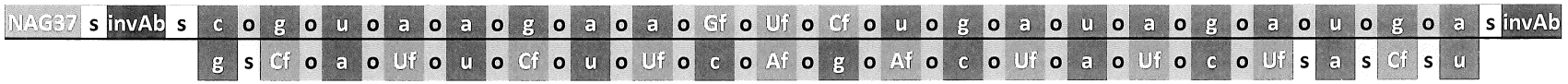
Hình 10C



Hình 10D

AD06214

Sợi có nghĩa (5’ → 3’) (AM08247-SS)

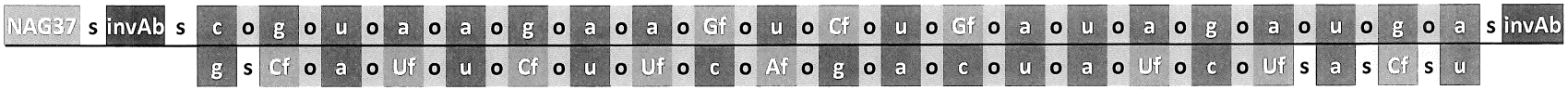


Sợi đối nghĩa (3’ ← 5’) (AM08248-AS)

Hình 11A

AD06280

Sợi có nghĩa (5’ → 3’) (AM08368-SS)

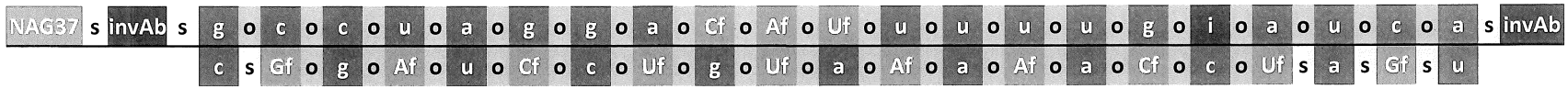


Sợi đối nghĩa (3’ ← 5’) (AM08352-AS)

Hình 11B

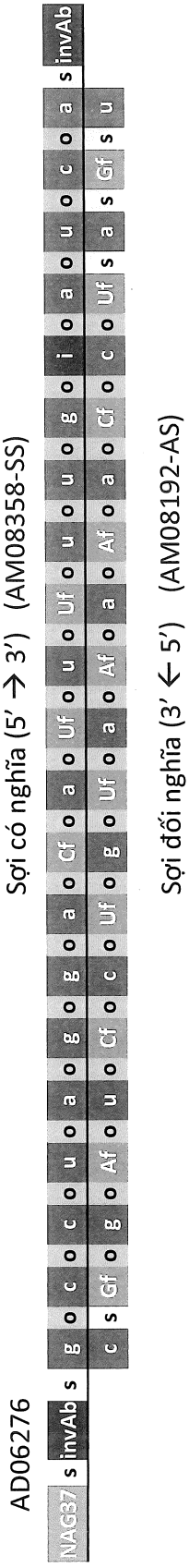
AD06187

Sợi có nghĩa (5’ → 3’) (AM08191-SS)

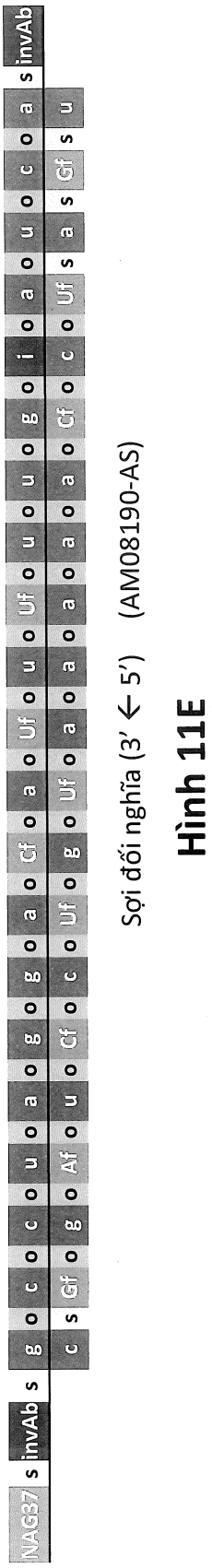


Sợi đối nghĩa (3’ ← 5’) (AM08192-AS)

Hình 11C



Hình 11D



Hình 11E

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> Tác nhân ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13, chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp này và phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen HSD17B13 trong các tế bào in vitro

<130> 30667-WO1

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

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

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

<160> 309

<210> 1
<211> 2397
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<220>
<223> Trình tự nhân tạo hyđroxysteroit 17-beta đehyđrogenaza 13 (HSD17B13), biến thể phiên mã 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> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 2
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 3
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 3
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 4
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 4
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 5
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 5
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 6
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 6
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 7
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 7
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 8
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 8
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 9
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 9
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 10
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 10
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 11
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 11
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 12
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2′-O-metylinosin-3′-phosphat

<400> 12
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 13
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 13
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 14
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 14
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 15
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 15
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 16
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 16
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 17
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 17
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 18
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 18
uaagaagucu gauagaugg 19

<210> 19
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 19
gaucacaaaa gcacuucuu 19

<210> 20
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 20
cuaggacauu uuuggauca 19

<210> 21
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 21
aggucaacau ccuaggaca 19

<210> 22
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 22
cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 23
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 23
caacauccua ggacauuuu 19

<210> 24
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của ARN thông tin của HSD17B13 (bản phiên mã gen)

<400> 24
auuauggccu guauuggag 19

<210> 25
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 25
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 26
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 26
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 27
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 27
ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 28
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 28
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 29
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 29
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 30
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 30
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 31
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 31
ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 32
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 32
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 33
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 33
ccaucuauca gacuucuua 19

<210> 34
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 34
ucaucuauca gacuucuua 19

<210> 35
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 35
ncaucuauca gacuucuua 19

<210> 36
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 36
ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 37
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 37
aagaagugcu uuugugauc 19

<210> 38
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 38
uagaagugcu uuugugauc 19

<210> 39
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN

can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 39
nagaagugcu uuugugauc 19

<210> 40
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 40
nagaagugcu uuugugaun 19

<210> 41
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 41
ugauccaaaa auguccuag 19

<210> 42
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 42
agauccaaaa auguccuag 19

<210> 43
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 43
ngauccaaaa auguccuag 19

<210> 44
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 44
ngauccaaaa auguccuan 19

<210> 45
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 45
ugauccaaaa auguccuag 19

<210> 46
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 46
agauccaaaa auguccuag 19

<210> 47
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 47
ngauccaaaa auguccuag 19

<210> 48
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 48
ngauccaaaa auguccuan 19

<210> 49
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 49
uguccuagga uguugaccu 19

<210> 50
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 50
aguccuagga uguugaccu 19

<210> 51
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>

<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 51
nguccuagga uguugaccu 19

<210> 52
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 52
nguccuagga uguugaccn 19

<210> 53
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 53
ccagaauaga guugcaccg 19

<210> 54
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 54
ucagaauaga guugcaccg 19

<210> 55
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 55
acagaauaga guugcaccg 19

<210> 56
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 56
ncagaauaga guugcaccg 19

<210> 57
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 57
ncagaauaga guugcaccn 19

<210> 58
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 58
aaaauguccu aggauguug 19

<210> 59
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 59
uaaauguccu aggauguug 19

<210> 60
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 60
naaauguccu aggauguug 19

<210> 61
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 61
naaauguccu aggauguun 19

<210> 62
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 62
cuccaauaca ggccauaau 19

<210> 63
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 63
uuccaauaca ggccauaau 19

<210> 64
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 64
nuccaauaca ggccauaau 19

<210> 65
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 65
nuccaauaca ggccauaan 19

<210> 66
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 66
uaagaagucu gauagaugg 19

<210> 67
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 67
uaagaagucu gauagauga 19

<210> 68

<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 68
uaagaagucu gauagaugn 19

<210> 69
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 69
naagaagucu gauagaugn 19

<210> 70
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 70
uaagaagucu gauagaung 19

<210> 71
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>

<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 71
uaagaagucu gauagauna 19

<210> 72
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 72
uaagaagucu gauagaunn 19

<210> 73
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 73
naagaagucu gauagaunn 19

<210> 74
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 74
uaagaagucu gauanaugg 19

<210> 75
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 75
uaagaagucu gauanauga 19

<210> 76
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 76
uaagaagucu gauanaugn 19

<210> 77
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 77
naagaagucu gauanaugn 19

<210> 78
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 78
gaucacaaaa gcacuucuu 19

<210> 79
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 79
gaucacaaaa gcacuucua 19

<210> 80
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 80
gaucacaaaa gcacuucun 19

<210> 81
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 81
naucacaaaa gcacuucun 19

<210> 82
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 82
cuaggacauu uuuggauca 19

<210> 83
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 83
cuaggacauu uuuggaucu 19

<210> 84
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 84
cuaggacauu uuuggaucn 19

<210> 85
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>

<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 85
nuaggacauu uuuggaucn 19

<210> 86
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 86
cuaggacauu uuugnauca 19

<210> 87
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 87
cuaggacauu uuugnaucu 19

<210> 88
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 88
cuaggacauu uuugnaucn 19

<210> 89
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 15
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 89
nuaggacauu uuugnaucn 19

<210> 90
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 90
aggucaacau ccuaggaca 19

<210> 91
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 91
aggucaacau ccuaggacu 19

<210> 92
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>

<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 92
aggucaacau ccuaggacn 19

<210> 93
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 93
nggucaacau ccuaggacn 19

<210> 94
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 94
cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 95
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 95
cggugcaacu cuauucuga 19

<210> 96
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 96
cggugcaacu cuauucugu 19

<210> 97
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 97
cggugcaacu cuauucugn 19

<210> 98
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 98
nggugcaacu cuauucugn 19

<210> 99
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 99
caacauccua ggacauuuu 19

<210> 100
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 100
caacauccua ggacauuua 19

<210> 101
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 101
caacauccua ggacauuun 19

<210> 102
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 102
naacauccua ggacauuun 19

<210> 103
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 103
auuauggccu guauuggag 19

<210> 104
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 104
auuauggccu guauuggaa 19

<210> 105
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 105
auuauggccu guauuggan 19

<210> 106
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ gồm 19 đơn vị lõi của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 106
nuuauggccu guauuggan 19

<210> 107
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 107
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 108
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 108
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 109
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 109
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 110
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 110
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 111
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 111
ugauccaaaa auguccuagg a 21

<210> 112
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 112
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 113
uguccuagga uguugaccuc u 21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 114
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 115
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 115
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 116
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 117
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 117
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 118
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 119

ugauccaaaa auguccuagg u 21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 120
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 121
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 122
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 122
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 123
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 124
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 124
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 125
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 126
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 126
uagaugaugg ugaucagaag c 21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 127
uacuguccca gcauuauuca c 21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 128
aagaagugcu uuugugaucc a 21

<210> 129
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 129
ugucagaccu cugugaaagc c 21

<210> 130
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 130
uugaugucag accucuguga c 21

<210> 131
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 131
uuccaauaca ggccauaauc c 21

<210> 132
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 132
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 133
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 133
ucagguugag auaaagcugc c 21

<210> 134
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 134
uccagaauag aguugcaccg u 21

<210> 135
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 135
aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 136
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 136
ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 137
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 137
acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 138
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 138
ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 139
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 139
ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 140
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 140

ucagaauaga guugcaccgu g 21

<210> 141
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 141
ucagaauaga guugcaccgg u 21

<210> 142
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 142
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 143
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 143
ucagaauaga guugcaccgc c 21

<210> 144
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 144
ucagaauaga guugcaccgg c 21

<210> 145
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 145
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 146
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 146
agugacucca gguaggagua g 21

<210> 147
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 147
aagaacuuua ccagugacuc c 21

<210> 148
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 148
aagaacuuua ccagugacuc g 21

<210> 149
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 149
uugcagucca ccacaaacac g 21

<210> 150
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 150
ucagcaucga uggaaggagu g 21

<210> 151
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 151
agaguuucuu cucagcaucg a 21

<210> 152
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 152
ucaguauuca cgaacacagg g 21

<210> 153
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 153
ucaguauuca cgaacacagg c 21

<210> 154
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 154
ugaagaucau uuucuuguug g 21

<210> 155
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 155
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 156
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 156
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 157
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 157
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 158
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 158
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 159
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 159
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 160
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 160
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 161
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 161

ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 162
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 162
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 163
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 163
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 164
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 164
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 165
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 165
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 166
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 166
gacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 167
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 167
ugaggucaac auccuaggac a 21

<210> 168
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = 2′-O-metylinosin-3′-phosphat

<400> 168
ugaggucaac auccuagnac a 21

<210> 169
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 169
gucaacaucc uaggacauuu u 21

<210> 170
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate

<400> 170
gucaacaucc uaggacnuuu u 21

<210> 171
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 171
uccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 172
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 172
uccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 173
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 173
ggaggucaac auccuaggac a 21

<210> 174
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 174
agaggucaac auccuaggac a 21

<210> 175
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 175
ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 176
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2′-O-metylinosin-3′-phosphat

<400> 176
accuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 177
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 177
gccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 178
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2′-O-metylinosin-3′-phosphat

<400> 178
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 179
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 179
gcuucugauc accaucaucu a 21

<210> 180
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 180
gugaauaaug cugggacagu a 21

<210> 181
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 181
uggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 182
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 182
ggcuuucaca gaggucugac a 21

<210> 183
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 183
gucacagagg ucugacauca a 21

<210> 184
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 184
ggauuauggc cuguauugga a 21

<210> 185
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 185
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 186
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 186
ggcagcuuua ucucaaccug a 21

<210> 187
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 187
acggugcaac ucuauucugg a 21

<210> 188
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 188
gugcaacucu auucuggacu u 21

<210> 189
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 189
ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 190
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 190

cuacaucaag acuaaucuug u 21

<210> 191
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 191
cggugcaacu cuauucugau u 21

<210> 192
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 192
agcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 193
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 193
cacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 194
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 194
accggugcaa cucuauucug a 21

<210> 195
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 7
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 195
gacgguncaa cucuauucug a 21

<210> 196
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 5
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 196
gacgnugcaa cucuauucug a 21

<210> 197
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 197
gacggugcaa cucuauucun a 21

<210> 198
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 198
ggcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 199
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 199
gccggugcaa cucuauucug a 21

<210> 200
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 200
cuacuccuac cuggagucac u 21

<210> 201
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 201
ggagucacug guaaaguucu u 21

<210> 202
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 202
cgagucacug guaaaguucu u 21

<210> 203
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 203
cguguuugug guggacugca a 21

<210> 204
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 204
cacuccuucc aucgaugcug a 21

<210> 205
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 205
ucgaugcuga gaagaaacuc u 21

<210> 206
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 206
cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 207
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 207
gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 208
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 208
ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 209
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 209
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 210
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 210
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 211
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 211
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 212
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 212
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 213
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 213
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 214
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 214
cguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 215
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 215
gguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 216
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 216
gguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 217
gguaagaagu cugauanaug a 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2'-O-metylinosin-3'-phosphat

<400> 218
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 219
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự cải biến của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 220
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 221
ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 222
uguccuagga uguugaccuc a 21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 223
aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 224
ugauccaaaa auguccuagg a 21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 225
uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 226
uguccuagga uguugaccuc u 21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 227
ugauccaaaa auguccuagg u 21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 228
ugauccaaaa auguccuagg c 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 229
uagaugaugg ugaucagaag c 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 230
uacuguccca gcauuauuca c 21

<210> 231
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 231
aagaagugcu uuugugaucc a 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 232
ugucagaccu cugugaaagc c 21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 233
uugaugucag accucuguga c 21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 234
uuccaauaca ggccauaauc c 21

<210> 235

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 235
ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 236
ucagguugag auaaagcugc c 21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 237
uccagaauag aguugcaccg u 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 238
aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 239
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 239
ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 240
acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 241
ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 242
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 242
ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 243
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 243
ucagaauaga guugcaccgu g 21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 244
ucagaauaga guugcaccgg u 21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 245
ucagaauaga guugcaccgc c 21

<210> 246
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 246
ucagaauaga guugcaccgg c 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 247
agugacucca gguaggagua g 21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 248
aagaacuuua ccagugacuc c 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 249
aagaacuuua ccagugacuc g 21

<210> 250
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 250
uugcagucca ccacaaacac g 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 251
ucagcaucga uggaaggagu g 21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 252
agaguuucuu cucagcaucg a 21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 253
ucaguauuca cgaacacagg g 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 254
ucaguauuca cgaacacagg c 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 255
ugaagaucau uuucuuguug g 21

<210> 256

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 256
aagaagugcu uuugugaucc g 21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 257
aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 258
uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 259
ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 260
gacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 261
ugaggucaac auccuaggac a 21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 262
ugaggucaac auccuagnac a 21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 263
gucaacaucc uaggacauuu u 21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = 2-aminoadenine

<400> 264
gucaacaucc uaggacnuuu u 21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 265

uccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 266
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 266
uccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 267
ggaggucaac auccuaggac a 21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 268
agaggucaac auccuaggac a 21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 18
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 269
ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 270
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 270
accuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 271
gccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 272
gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 273
gcuucugauc accaucaucu a 21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 274
gugaauaaug cugggacagu a 21

<210> 275
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 275
uggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 276
ggcuuucaca gaggucugac a 21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 277
gucacagagg ucugacauca a 21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 278
ggauuauggc cuguauugga a 21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 279
cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 280
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 280
ggcagcuuua ucucaaccug a 21

<210> 281
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 281
acggugcaac ucuauucugg a 21

<210> 282
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 282
gugcaacucu auucuggacu u 21

<210> 283
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 283
ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 284
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 284
cuacaucaag acuaaucuug u 21

<210> 285

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 285
cggugcaacu cuauucugau u 21

<210> 286
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 286
agcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 287
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 287
cacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 288
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 288
accggugcaa cucuauucug a 21

<210> 289
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 7
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 289
gacgguncaa cucuauucug a 21

<210> 290
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 5
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 290
gacgnugcaa cucuauucug a 21

<210> 291
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 291
gacggugcaa cucuauucun a 21

<210> 292
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 292
ggcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 293
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 293
gccggugcaa cucuauucug a 21

<210> 294
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 294
cuacuccuac cuggagucac u 21

<210> 295
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 295
ggagucacug guaaaguucu u 21

<210> 296
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 296
cgagucacug guaaaguucu u 21

<210> 297
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 297
cguguuugug guggacugca a 21

<210> 298
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 298
cacuccuucc aucgaugcug a 21

<210> 299
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 299
ucgaugcuga gaagaaacuc u 21

<210> 300
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 300
cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 301
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 301
gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 302
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 302
ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 303
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 303
cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 304
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 304
gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 305
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 305
gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 306
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 306
cguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 307
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<400> 307
gguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 308
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 20
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 308
gguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 309
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự bazơ cơ sở của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> 17
<223> n = insosin (hypoxanthin)

<400> 309
gguaagaagu cugauanaug a 21