(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) **1-0052446**

(51)[2019.01] **C12N 15/11**; A61K 31/7105; A61K 31/7115; C12N 15/113; A61P 3/00; A61P 3/06; A61K 31/7088; A61K 48/00

(13) **B**

(21) 1-2020-01038 (22) 13/09/2018

(86) PCT/US2018/050848 13/09/2018 (87) WO 2019/055633 21/03/2019

(30) 62/558,819 14/09/2017 US; 62/583,919 09/11/2017 US; 62/651,284 02/04/2018 US; 62/694,976 07/07/2018 US

(45) 27/10/2025 451 (43) 25/08/2020 389A

(73) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
177 East Colorado Boulevard, Suite 700, Pasadena, CA 91105, United States of America

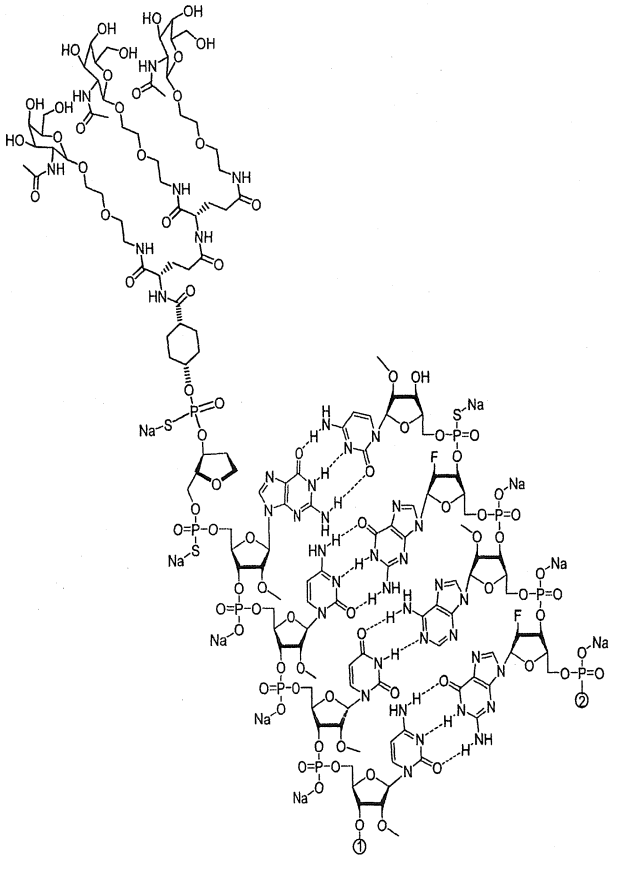
(72) Zhen LI (US); Rui ZHU (US); So WONG (US).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) TÁC NHÂN ARN CAN THIỆP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TÁC NHÂN ARN CAN THIỆP

(21) 1-2020-01038

(57) Sáng chế đề cập đến các tác nhân ARN can thiệp, ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen kiểu angiopoietin 3 (còn được gọi ANGPTL3, ANGPL3, protein giống angiopoietin 3) và các dược phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này được tiếp hợp với các phối tử hướng đích để tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân phối đến tế bào, kể cả đến tế bào gan. Các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, tùy ý với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, cũng được bộc lộ. Việc phân phối các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 *in vivo* được đề cập đến để ức chế sự biểu hiện gen ANGPTL3 và có thể khiến giảm nồng độ triglyxerit và/hoặc nồng độ cholesterol ở đối tượng. Các tác nhân ARN can thiệp có thể được dùng trong các phương pháp điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến ANGPTL3, kể cả các bệnh tim mạch chuyển hóa như chứng tăng triglyxerit huyết và chứng tăng mỡ máu.



(Hình 1A)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các tác nhân ARN can thiệp (ARNi), ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, để ức chế sự biểu hiện gen kiểu angiopoietin 3, các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp giống angiopoietin 3.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thể giống angiopoietin 3 (còn được gọi ANGPTL3, ANGPL3, ANG3, hoặc protein giống angiopoietin 3) là protein angiopoietin được ghi mã bởi gen giống angiopoietin 3 của người mà đã có thông báo là liên quan đến việc điều hòa quá trình chuyển hóa lipit. ANGPTL3 là polypeptit gồm 460 axit amin mà bao gồm peptit tín hiệu, miền lõi cuộn xoắn ở đầu tận cùng N và miền giống fibrinogen (FBN) ở đầu tận cùng C. Đã biết rằng ANGPTL3 chủ yếu được tạo ra trong các tế bào gan ở người và sau khi tổng hợp thì được tiết vào tuần hoàn. ANGPTL3 hoạt động ở dạng chất ức chế lipoprotein lipaza, mà xúc tác quá trình thủy phân triglyxerit và lipaza nội mô, mà thủy phân các lipoprotein phospholipit. Việc ức chế các enzym này có thể khiến tăng lượng triglyxerit trong huyết tương, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và các phospholipit. Ngoài ra, các đột biến mất chức năng ở ANGPTL3 dẫn đến chứng giảm betalipoprotein huyết gia đình, mà khác biệt ở chỗ lượng triglyxerit thấp và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) trong huyết tương. Ở người, hiện tượng mất chức năng ở ANGPTL3 còn liên quan đến giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch.

Liệu pháp điều trị hữu hiệu mà hướng đích đến ANGPTL3 có thể có tác động có lợi trong việc điều trị (kể cả điều trị nhằm mục đích phòng ngừa) của các bệnh tim mạch chuyển hóa như tăng triglyxerit trong máu, bệnh béo phì, chứng tăng mỡ máu, hội chứng chuyển hóa bất thường lipit và/hoặc cholesterol, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng tăng cholesterol trong máu di truyền đồng hợp tử và dị hợp tử, tăng cholesterol trong máu kháng statin và các rối loạn và các bệnh khác liên quan đến chuyển hóa. Trong khi một số hợp chất trên cơ sở ARN sợi đôi nhất định đã được xác định là có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 (ví dụ, xem các công bố đơn

quốc tế số WO 2012/177784, WO 2016/168286 và WO 2016/154127), các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này chưa từng được bộc lộ hoặc chưa biết và gây ức chế một cách đặc hiệu đối với ANGPTL3 với hiệu lực cao và tiềm năng cao sự biểu hiện của gen ANGTPL3.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các tác nhân ARN can thiệp (ARNi) đặc hiệu với ANGPTL3 (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) mới, ví dụ, các tác nhân ARN can thiệp sợi đôi, mà cũng ức chế có thể một cách chọn lọc và hiệu quả sự biểu hiện của gen ANGPTL3. Ngoài ra, mục đích của sáng chế còn nhằm đề xuất các dược phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp mới đặc hiệu với ANGPTL3 để điều trị các bệnh liên quan đến, trong số nhiều yếu tố khác, nồng độ triglyxerit (TG) tăng.

Nói chung, bản mô tả này bộc lộ các tác nhân ARN can thiệp đặc hiệu với gen ANGPTL3, các dược phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 *in vitro* và/hoặc *in vivo* bằng cách sử dụng các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và các dược phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể làm giảm hoặc ức chế một cách chọn lọc và hữu hiệu sự biểu hiện của gen ANGPTL3 và bằng cách đó làm giảm nồng độ TG và/hoặc nồng độ cholesterol ở đối tượng, ví dụ, người hoặc đối tượng động vật.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng trong các phương pháp điều trị chữa bệnh (kể cả điều trị dự phòng và điều trị ngăn ngừa) các triệu chứng và các bệnh liên quan đến nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng tăng triglyxerit trong máu, bệnh béo phì, chứng tăng mỡ máu, hội chứng chuyển hóa bất thường lipit và/hoặc cholesterol, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng tăng cholesterol trong máu di truyền đồng hợp tử và dị hợp tử, tăng cholesterol trong máu kháng statin và các rối loạn và các bệnh khác liên quan đến chuyển hóa. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể làm giảm một cách chọn

lọc mức độ biểu hiện gen ANGPTL3, mà có thể dẫn đến hiện tượng giảm, trong số các yếu tố khác, nồng độ TG và/hoặc nồng độ cholesterol, ở đối tượng. Các phương pháp mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm việc dùng một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 cho đối tượng, ví dụ, 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 ANGPTL3 của người, trong đó tác nhân ARN can thiệp bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm mà chứa hoặc gồm tác nhân ARN can thiệp có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3, trong đó tác nhân ARN can thiệp bao gồm hoặc bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa và chế phẩm này còn chứa ít nhất là một tá dược dược dụng. Các chế phẩm theo sáng chế mà bao gồm một hoặc nhiều đã bộc lộ các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 cũng có thể làm giảm một cách chọn học và hiệu quả sự biểu hiện của gen ANGPTL3. Các chế phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được dùng cho đối tượng, như người hoặc đối tượng động vật, để điều trị (kể cả điều trị nhằm mục đích dự phòng hoặc ức chế) các triệu chứng và các bệnh liên quan đến nồng độ TG tăng, nồng độ cholesterol cao, và/hoặc mức độ biểu hiện ANGPTL3 tăng.

Tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi có nghĩa (còn được gọi là sợi khách) và sợi đối nghĩa (còn được gọi là sợi dẫn). Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể bổ trợ nhau một phần, hầu như, hoặc hoàn toàn. Chiều dài của mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể nằm trong khoảng 16 đến 30 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập dài từ 17 đến 26 nucleotit. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể có cùng một chiều dài hoặc có chiều dài khác nhau. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập dài từ 21 đến 26 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập dài từ 21 đến 24 nucleotit. Theo một số phương án, cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đều dài 21 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa độc lập dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 nucleotit. Các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này, sau khi phân phối đến tế bào biểu hiện ANGPTL3, ức chế sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen ANGPTL3 *in vivo* hoặc *in vitro*.

Sợi có nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tục mà đồng nhất với ở mức độ 85% trình tự lõi duỗi (trong bản mô tả này còn được gọi là "lõi duỗi" hoặc "trình tự lõi") của cùng số lượng nucleotit ở ARN thông tin của ANGPTL3. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa này dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa này dài 17 nucleotit. Theo một số phương án, lõi duỗi của sợi có nghĩa này dài 19 nucleotit.

Sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tục mà có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% với lõi duỗi của cùng số lượng nucleotit ở ARN thông tin của ANGPTL3 và so với lõi duỗi có cùng số lượng nucleotit trên sợi có nghĩa tương ứng. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa này lõi duỗidài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa này lõi duỗi dài 19 nucleotit. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa này lõi duỗi dài 17 nucleotit.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này hướng đích đến phần gen ANGPTL3 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự mà được bộc lộ trong Bảng 1.

Các ví dụ về các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà có thể được đưa vào các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này được thể hiện trong Bảng 3 và Bảng 4. Các ví dụ về các phức kép tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được thể hiện trong Bảng 5. Các ví dụ về các trình tự lõi duỗi gồm 19 đơn vị mà gồm hoặc được bao gồm trong các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến các tế bào gan ở đối tượng, như động vật có vú, *in vivo*. Các chế phẩm để dùng trong các phương pháp đó cũng được bộc lộ trong bản mô tả này. Một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được phân phối đến các tế bào đích hoặc mô bằng cách áp dụng công nghệ phân phối oligonucleotit bất kỳ đã biết trong

lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp phân phối axit nucleic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bao nang trong các liposom, điện chuyển ion, hoặc kết hợp vào các chất dẫn khác, như hyđrogel, xyclođextrin, các viên nang nano dễ bị vi sinh vật phân hủy và các vi cầu dính sinh học, vật truyền có bản chất protein, hoặc Dynamic Polyconjugate™ (DPC) (ví dụ, xem WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 và WO 2012/083185, mọi tài liệu trong số này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được phân phối đến các tế bào đích hoặc mô nhờ liên kết cộng hóa trị hoặc tiếp hợp tác nhân ARN can thiệp vào nhóm hướng đích, như phối tử thụ thể asialoglycoprotein (tức là phối tử mà bao gồm hợp chất có ái lực với thụ thể asialoglycoprotein). Theo một số phương án, phối tử thụ thể asialoglycoprotein bao gồm, bao gồm, hoặc chủ yếu gồm, galactoza hoặc cụm dẫn xuất của galactoza. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liên kết với phối tử hướng đích chứa chất dẫn xuất của galactoza N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất của galactoza bao gồm cấu trúc tam phân N-axetyl-galactosamin hoặc cấu trúc tứ phân N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất của galactoza là cấu trúc tam phân N-axetyl-galactosamin hoặc cấu trúc tứ phân N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà đã tiếp hợp với các phối tử hướng đích mà bao gồm N-axetyl-galactosamin được nội bộ hóa một cách chọn lọc nhờ các tế bào ở gan và đặc biệt là các tế bào gan, thông qua quá trình tiêu hóa vật lạ gián tiếp qua thụ thể của tế bào hoặc theo cách khác. Các ví dụ về các nhóm hướng đích có thể dùng để phân phối các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ, ví dụ, trong các công bố đơn quốc tế số WO 2018/044350 và WO 2017/156012, mà được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

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 của ANGPTL3. Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết với đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, nhóm hướng đích được liên kết với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, hướng đích nhóm 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.

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 sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa mà 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 tận cùng 5′ hoặc 3′ của sợi bất kỳ trong số sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa mà được bộc lộ trong các bảng 2, 3 và 4.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các chế phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà có cấu trúc phức kép được bộc lộ trong Bảng 5.

Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung (tức là thứ hai, thứ ba, v.v.). Theo một số phương án, các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung (tức là thứ hai, thứ ba, v.v.), có thể được bào chế trong chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng. Theo một số phương án, các dược phẩm này có thể được dùng cho đối tượng, như động vật có vú. Theo một số phương án, động vật có vú là người.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các chế phẩm mà chứa tổ hợp hoặc hỗn hợp gồm ít nhất hai tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có trình tự nucleotit khác nhau. Theo một số phương án, hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 khác nhau được liên kết một cách độc lập và riêng rẽ với các nhóm hướng đích. Theo một số phương án, mỗi tác nhân trong số hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 khác nhau được liên kết với các nhóm hướng đích mà bao gồm hoặc gồm các phối tử hướng đích mà bao gồm một hoặc nhiều gốc mà hướng đích đến thụ thể asialoglycoprotein. Theo một số phương án, mỗi tác nhân trong số hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 khác nhau được liên kết với các nhóm hướng đích mà bao gồm hoặc gồm các phối tử hướng đích mà bao gồm một hoặc nhiều chất dẫn xuất của galactoza. Theo một số phương án, mỗi tác nhân trong số hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 khác nhau được liên kết với các nhóm hướng đích mà bao gồm hoặc gồm các phối tử hướng đích mà bao gồm một hoặc nhiều N-axetyl-galactosamin.

Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng hoặc tế bào của đối tượng lượng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3, trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa và trong đó sợi đối nghĩa bao gồm 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 các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3, trong đó các phương pháp bao gồm dùng cho đối tượng hoặc cho tế bào lượng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3, trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa và trong đó sợi có nghĩa bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa nucleotit trong các bảng 2 hoặc 4. Các chế phẩm để dùng trong các phương pháp đó cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là.

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 nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 3. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả điều trị phòng ngừa) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có sợi có nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 4. Các chế phẩm để dùng trong các phương pháp đó cũng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Cũng được bộc lộ là các phương pháp điều trị đối tượng là người có trạng thái bệnh lý (như tình trạng hoặc bệnh), hoặc chịu nguy cơ phát triển trạng thái bệnh lý, mà gián tiếp ít nhất là một phần do sự biểu hiện gen ANGPTL3 gây ra, các phương pháp bao gồm bước cho đối tượng dùng một lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và/hoặc chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Phương pháp điều trị đối tượng bằng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và/hoặc chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được kết hợp tùy ý với một hoặc nhiều bước dùng một hoặc nhiều chất điều trị hoặc cách điều trị bổ sung (tức là thứ hai, thứ ba, v.v.). Chất điều trị bổ sung có thể là tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 khác (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp

của ANGPTL3 mà hướng đích đến trình tự khác ở gen ANGPTL3). Chất điều trị bổ sung cũng có thể là thuốc phân tử nhỏ, kháng thể, đoạn kháng thể, và/hoặc aptame. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung là statin, như atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin, hoặc simvastatin.

Theo một số phương án, (các) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 khỏi tác nhân ARN can thiệp (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được dùng bằng cách tiêm dưới da, trong khi chất điều trị bổ sung liên quan đến phác đồ liều dùng của phương pháp điều trị được dùng qua đường miệng). Theo một số phương án, (các) tác nhận ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng có nhu cầu 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 nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng. Theo một số phương án, (các) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng có nhu cầu 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 của ANGPTL3 và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được kết hợp vào một dạng liều (ví dụ, "hỗn hợp" được bào chế thành một chế phẩm để tiêm dưới da). Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, có hoặc không có một hoặc nhiều phép điều trị bổ sung, có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược để tạo ra các dược phẩm.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở tế bào hoặc đối tượng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho tế bào hoặc đối tượng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có sợi có nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong Bảng 4 và sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong Bảng 3.

Theo một số phương án, các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan, đặc biệt là các tế bào gan, *in vivo*, được bộc lộ, các chế phẩm này chứa:

tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được tiếp hợp với nhóm hướng đích. Theo một số phương án, nhóm hướng đích là phối tử thụ thể asialoglycoprotein.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở tế bào, các phương pháp bao gồm việc dùng một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có cấu trúc phức kép trong bộ phức kép nêu trong Bảng 5.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả điều trị dự phòng hoặc phòng ngừa) các bệnh, các rối loạn, hoặc các triệu chứng gây ra bởi nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm sợi đối nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho phần ARN thông tin của ANGPTL3 có trình tự trong Bảng 1. Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị (kể cả điều trị dự phòng hoặc phòng ngừa) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 3 và sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 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 điều trị dự phòng hoặc phòng ngừa) các bệnh hoặc các triệu chứng gây ra bởi nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 4 và sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 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 ANGPTL3 ở tế bào, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho tế bào tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm sợi đối nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho phần ARN thông tin của ANGPTL3 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 ANGPTL3 ở tế bào, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng cho tế bào tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao

gồm sợi đối nghĩa chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 3 và sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 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 ANGPTL3 ở tế bào, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm sợi có nghĩa mà chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 4 và sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 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 chế phẩm để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở tế bào, trong đó các phương pháp bao gồm việc dùng chế phẩm mà chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có cấu trúc phức kép trong bộ phức kép nêu trong Bảng 5.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan *in vivo*, chế phẩm này bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được tiếp hợp hoặc được liên kết với nhóm hướng đích. Theo một số phương án, nhóm hướng đích là phối tử thụ thể asialoglycoprotein. Theo một số phương án, các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan *in vivo* được bộc lộ, chế phẩm này bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liên kết với phối tử hướng đích N-axetyl-galactosamin.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này được thiết kế để hướng đích đến vị trí đặc hiệu trên gen ANGPTL3 (SEQ ID NO:1). Như được xác định trong bản mô tả này, trình tự của sợi đối nghĩa được thiết kế để hướng đích đến gen ANGPTL3 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 cách sau 19 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 của sợi đối nghĩa được thiết kế để hướng đích đến gen ANGPTL3 ở vị trí 304 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 322 của gen ANGPTL3.

Theo sáng chế, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 không yêu cầu rằng nucleobazơ ở vị trí 1 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa là bổ trợ cho gen, với điều kiện sợi đối nghĩa và gen qua trình tự lõi duỗi gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tục có 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%). Ví dụ, đối với tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 304 của gen ANGPTL3, nucleobazơ ở đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 phải được căn thẳng với vị trí 322 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 322 của gen ANGPTL3, với điều kiện sợi đối nghĩa và gen qua trình tự lõi duỗi gồm ít nhất là 16 nucleotit liên tục có 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%). Như được thể hiện bởi các ví dụ khác nhau, trong số các phần 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 của ANGPTL3 (ví dụ, dù tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được thiết kế để hướng đích đến gen ANGPTL3 ở vị trí 304, ở vị trí 921, ở vị trí 922, hoặc ở một vị trí nào khác) là quan trọng đối với mức độ ức chế đạt được bởi tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3.

Việc sử dụng các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 là phương pháp điều trị (kể cả dự phòng) các bệnh/các rối loạn liên quan đến nồng độ TG tăng và/hoặc nồng độ cholesterol tăng và/hoặc mức độ biểu hiện ANGPTL3 tăng hoặc cao. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 gián tiếp khiến ARN can thiệp ức chế sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen cần thiết để sản sinh ANGPTL3. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 cũng có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiều bệnh hoặc rối loạn khác nhau, bao gồm tăng triglyxerit trong máu, bệnh béo phì, chứng tăng mỡ máu, hội chứng chuyển hóa bất thường lipit và/hoặc cholesterol, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành và các rối loạn và các bệnh khác liên quan đến chuyển hóa. Hơn thế nữa, các chế phẩm để phân phối các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến các tế bào ở gan *in vivo* được bộc lộ.

Các dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được dùng theo nhiều cách tùy theo mong muốn điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân. Việc dùng có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới

da, trong khoang màng bụng, dưới bì (ví dụ, thông qua thiết bị cấy ghép) và dùng trong nhu mô. Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Theo một số phương án, bản mô tả này bộc lộ các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan *in vivo*, trong đó chế phẩm này bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được tiếp hợp hoặc được liên kết với nhóm hướng đích. Theo một số phương án, nhóm hướng đích là phối tử thụ thể asialoglycoprotein. Theo một số phương án, các chế phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan *in vivo* được bộc lộ, trong đó chế phẩm này bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liên kết với phối tử hướng đích mà bao gồm N-axetyl-galactosamin.

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm hướng đích có cấu trúc (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 của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm một nhóm hướng đích ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa có cấu trúc (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.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ và/hoặc các chế phẩm mà chứa các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được dùng trong các phương pháp điều trị chữa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý gây ra bởi nồng độ TG và/hoặc cholesterol tăng. Các phương pháp này bao gồm việc dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 như được bộc lộ trong bản mô tả này cho đối tượng, ví dụ, người hoặc đối tượng động vật.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGC (SEQ ID NO:3). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit đã được cải biến mà được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 5A đến 5K thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaU-fgUfuGfaGfsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit đã được cải biến mà được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 5A đến 5K thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUf-gUfuGfasGfsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGU (SEQ ID NO:6). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6), trong đó SEQ ID NO:5 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã

được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng việc đưa liên kết phosphorothioat vào như được thể hiện ở các trình tự nucleotit đã được cải biến mà được bộc lộ trong bản mô tả này thay thế liên kết phosphođieste thường có ở các oligonucleotit (ví dụ, xem các hình 5A đến 5K thể hiện tất cả các liên kết giữa các nucleosit). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaU-fgUfuGfaGfsu (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCA-UGGGC (SEQ ID NO:8). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8), trong đó SEQ ID NO:8 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usUfsusGfaAf-uUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCA-UGGGU (SEQ ID NO:10). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10), trong đó SEQ ID NO:10 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (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 và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usUfsusGfaAf-uUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (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 và trong đó sợi có nghĩa ít nhất là hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGUUGAAUUAAUGUC-CAUGGA (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12), trong đó SEQ ID NO:12 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsusugaau-uaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã

được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) usGfsusUfgAf-aUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACAUCGUCUAACAUAG-CAACC (SEQ ID NO:15). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15), trong đó SEQ ID NO:14 nằm ở vị trí 1 đến 21 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit đã được cải biến mà khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi

đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit (5′ → 3′) asCfsasUfcGf-ucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14), 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 hầu như bổ trợ cho sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGC (SEQ ID NO:3) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCAACAU-AUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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 bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGC (SEQ ID NO:3) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCAACAU-(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGA-UCAAAUAUGUUGAGC (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 bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCA-ACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin

nucleotit và 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGC (SEQ ID NO:3) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCAAC-(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGA-UCAAAUAUGUUGAGC (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 bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCUCA-AC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit và 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UACUGAUCAAAUAUGU-UGAGU (SEQ ID NO:6) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACUCAACAU-AUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (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 bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit khác ở không nhiều hơn 1 nucleotit so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCA-UGGGC (SEQ ID NO:8) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GCCCAUGGA-CAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến và sợi có 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′) GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UUUGAAUUAAUGUCCA-UGGGU (SEQ ID NO:10) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACCCAUGGA-CAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến và sợi có 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′) ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UGUUGAAUUAAUGUC-CAUGGA (SEQ ID NO:12) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự

nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) UCCAUGGAC-AUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến và sợi có 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′) UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) ACAUCGUCUAACAUAG-CAACC (SEQ ID NO:15) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleobazơ khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với trình tự nucleotit (5′ → 3′) GGUUGCUAU-GUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32). Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′) ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15), trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến và sợi có 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′) GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình

tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaU-fAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18), trong đó a, c, g và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; a_2N thể hiện 2′-O-metyl-2-amino-ađenosin (xem Bảng 6); 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAf-uCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình

tự (5′ → 3′) usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaacaU-fAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20), trong đó a, c, g và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; a_2N thể hiện 2′-O-metyl-2-amino-ađenosin (xem Bảng 6); 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAf-uCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22), trong đó a, c, g và u lần lượt biểu thị 2′-O-metyl ađenosin, xytiđin, guanosin, hoặc uriđin; a_2N thể hiện 2′-O-metyl-2-amino-ađenosin (xem Bảng 6); 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà

bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAf-uCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) acucaacaU-fAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình

tự (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gcccauggAfC-fAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) acccauggA-fCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) ucca-uggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ

yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) uccaugga-CfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31), 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) và sợi có nghĩa mà

bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự (5′ → 3′) cccuaaaaGfGf-Gfacaguauucu (SEQ ID NO:31) 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trình tự trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15);

trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trình tự trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15);

trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trình tự trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15);

trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều 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 của ANGPTL3 mà 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 chứa, chủ yếu chứa, hoặc bao gồm 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAACAUAUUUG-AUCAGUA (SEQ ID NO:17);

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAACAU(A^{2N})UU-UGAUCAGUA (SEQ ID NO:19), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})-UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) và ACUCAACAUAUUUG-AUCAGUA (SEQ ID NO:24);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) và GCCCAUGGACAUUA-AUUCAAA (SEQ ID NO:26);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) và ACCCAUGGACAUU-AAUUCAAA (SEQ ID NO:28);

UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) và UCCAUGGACAUUA-AUUCAACA (SEQ ID NO:30); hoặc

ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) và GGUUGCUAUGUUA-GACGAUGU (SEQ ID NO:32);

trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 chứa, chủ yếu chứa, hoặc bao gồm 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAACAUAUUUG-AUCAGUA (SEQ ID NO:17);

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAACAU(A^{2N})UU-UGAUCAGUA (SEQ ID NO:19), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) và GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})-UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) và ACUCAACAUAUUUG-AUCAGUA (SEQ ID NO:24);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) và GCCCAUGGACAUUA-AUUCAAA (SEQ ID NO:26);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) và ACCCAUGGACAUU-AAUUCAAA (SEQ ID NO:28);

UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) và UCCAUGGACAUUA-AUUCAACA (SEQ ID NO:30); hoặc

ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) và GGUUGCUAUGUUA-GACGAUGU (SEQ ID NO:32);

trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trình tự trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);
usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);
usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);
usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);
asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

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 của ANGPTL3 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến nucleotit trình tự mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trình tự trong số các trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);
usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);
usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);

usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);

usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);

asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

trong đó tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 còn bao gồm sợi có nghĩa mà bổ trợ ít nhất là một phần cho sợi đối nghĩa; trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên sợi có nghĩa các nucleotit đã được cải biến; trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit trên cả hai sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa đều 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa được cải biến các trình tự nucleotit mà khác ở 0 hoặc 1 nucleotit so với một trong số các cặp trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);

usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) và gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) và acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) và gcccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25);

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) và acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27);

usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) và uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29);

usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) và uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29); hoặc

asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) và gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);

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; a_2N thể hiện 2′-O-metyl-2-aminoađenosin (xem Bảng 6); và s thể hiện liên kết phosphorothioat.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa mà bao gồm, chủ yếu gồm, hoặc chứa một trong số các cặp trình tự nucleotit dưới đây (5′ → 3′):

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);

usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) và gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) và gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);

usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) và acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) và gcccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:25);

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) và acccauggAfCfAfuuaauucaaa (SEQ ID NO:27);

usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) và uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29);

usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) và uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29); hoặc

asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) và gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);

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; a_2N thể hiện 2′-O-metyl-2-aminoađenosin (xem Bảng 6); 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm nucleobazơ trình tự mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64).

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm nucleobazơ trình tự mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64); và

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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm sợi đối nghĩa mà bao gồm nucleobazơ trình tự mà khác ở 0 hoặc 1 nucleobazơ so với các trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm (5′ → 3′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);
UGUUGAAUUAAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);
UUUGAAUUAAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); hoặc
ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64); và

trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến và trong đó SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:60, hoặc SEQ ID NO:64, lần lượt, nằm ở các vị trí nucleotit 1 đến 19 (5′ → 3′) của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UGUUGAAUUAAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55) và CAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:145);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60) và CCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:150);

ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64) và UUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154).

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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′):

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50) và UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132), trong đó (A^{2N}) thể hiện 2-aminoađenin nucleotit;

UGUUGAAUUAAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55) và CAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:145);

UUUGAAUUAAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60) và CCAUGGACAUUAAUU-CAAA (SEQ ID NO:150);

ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64) và UUGCUAUGUUAGACG-AUGU (SEQ ID NO:154); và

trong đó tất cả hoặc hầu như tất cả các nucleotit là các nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 theo sáng chế được dùng ngoài đường tiêu hóa.

Các thuật ngữ "oligonucleotit" và "polynucleotit" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa polyme gồm các nucleosit đã được liên kết mà mỗi nucleotit 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 ARN hoặc giống ARN (ví dụ, ARN đã được cải biến về mặt hóa học) phân tử oligonucleotit 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 bản sao của 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 khiến ARN can thiệp thông qua tương tác với bộ máy của chu trình của ARN can thiệp (phức làm câm cảm biến bởi ARN hoặc RISC) của tế bào của động vật có vú), hoặc theo (các) cơ chế hoặc (các) chu trình thay thế bất kỳ. Trong khi tin rằng các tác nhân ARN can thiệp, theo thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này, chủ yếu vận hành thông qua cơ chế can thiệp ARN, các tác nhân ARN can thiệp mà được bộc lộ không được liên kết bởi hoặc bị giới hạn ở chu trình hoặc cơ chế hoạt động cụ thể bất kỳ. Các tác nhân ARN can thiệp mà 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 thước micron (miRNA), các ARN hình cặp tóc nhỏ (shRNA) và các cơ chất cắt. Sợi đối nghĩa của các tác nhân ARN can thiệp được bộc lộ trong bản mô tả này ít nhất là một phần bổ trợ cho ARN thông tin được hướng đích đến (tức là ARN thông tin của ANGPTL3). 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 mức độ biểu hiện của gen, như đo được theo nồng độ của ARN đã được phiên mã từ gen đó hoặc nồng độ của polypeptit, protein, hoặc cấu trúc siêu phân tử protein được dịch mã từ ARN thông tin ở tế bào, nhóm tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng mà trong đó gen được phiên mã, bị giảm 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 chưa hoặc 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 sự liên tục hoặc thứ tự nucleobazơ hoặc nucleotit, được bộc lộ bằng chuỗi gồm các chữ cái bằng cách áp dụng danh pháp chuẩn.

Các thuật ngữ "bazơ", "bazơ của 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 ađenin và guanin của purin bậc nhất và các bazơ xytosin, thymin và uraxil của pyrimiđin bậc nhất. 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 hỗn tạp, bazơ tăng kích cỡ và các bazơ đã được flo hóa (ví dụ, xem: *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). Quy trình tổng hợp các nucleobazơ cải biến này (kể cả các hợp chất phosphoramiđit mà bao gồm nucleobazơ được cải biến) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "bổ trợ" được dùng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định cụ thể khác, khi được sử dụng 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 a 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 lai (hình thành liên kết cặp bazơ hyđro ở các điều kiện sinh lý của động vật có vú (hoặc các điều kiện tương tự *in vitro*)) và tạo phức kép hoặc cấu

trúc xoắn kép trong các điều kiện chuẩn nhất định với oligonucleotit hoặc polynucleotit bao gồm trình tự nucleotit thứ hai. Các trình tự bổ trợ bao gồm các cặp bazơ Watson-Crick hoặc các cặp bazơ khác loại Watson-Crick và bao gồm các nucleotit tự nhiên hoặc đã được cải biến hoặc các giả nucleotit, ít nhất đến mức độ mà các yêu cầu lai nêu trên được thỏa mãn. Mức độ đồng nhất hoặc bổ trợ của trình tự là độc lập với sự 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 hoàn toàn" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là ở các cặp phân tử trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit lai, 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 các cặp phân tử trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit lai, 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 "hầu như bổ trợ" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là ở các cặp phân tử trình tự nucleobazơ hoặc nucleotit lai, ít nhất là 85%, nhưng không phải là tất cả, các 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 hoàn toàn", "bổ trợ một phần" và "hầu như bổ trợ" 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 ARN thông tin của ANGPTL3.

Thuật ngữ "hầu như đồng nhất" hoặc "mức độ đồng nhất đáng kể" được dùng trong bản mô tả này áp dụng cho trình tự axit nucleic có nghĩa là trình tự nucleotit (hoặc một phần của

trình tự nucleotit) có mức độ đồng nhất trình tự ít nhất là khoảng 85% hoặc nhiều hơn, ví dụ, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99% đồng nhất, so với trình tự tham chiếu. Tỷ lệ phần trăm đồng nhất trình tự được xác định bằng cách so sánh hai trình tự đã được căn thẳng một cách tối ưu trên cửa sổ so sánh. Tỷ lệ phần trăm được tính bằng cách xác định số lượng vị trí mà tại đó cùng loại bazơ axit nucleic xuất hiện 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 thu được tỷ lệ phần trăm đồng nhất trình tự. Sáng chế mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các trình tự nucleotit hầu như đồng nhất với các trình tự mà 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 là các phương pháp hoặc các bước được thực hiện để làm giảm nhẹ 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 điều trị nhằm mục đích phòng ngừa, quản lý, điều trị nhằm mục đích dự phòng, và/hoặc ức chế hoặc 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 phân phối về mặt chức năng tác nhân ARN can thiệp vào tế bào. Thuật ngữ "phân phối về mặt chức năng" có nghĩa là phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào theo cách mà cho phép tác nhân ARN can thiệp có hoạt tính sinh học mong đợi, ví dụ, ức chế sự biểu hiện gen đặc hiệu với trình tự.

Trừ khi được chỉ rõ khác, việc sử dụng ký hiệu  như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hoặc các nhóm bất kỳ có thể được liên kết vào đó trong phạm vi của sáng chế 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 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 "các chất đồng phân không đối quang" và các chất đồng phân lập thể là ảnh không chồng chập qua gương được gọi là "các chất đồng phân đối ảnh", hoặc đôi khi được gọi là các chất đồng phân quang học. Nguyên tử cacbon liện kết với bốn phần tử thế không giống nhau được gọi là "tâm không đối xứng".

Mỗi cấu trúc được dùng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định cụ thể trong cấu trúc là có cấu hình cụ thể, mà trong đó có các 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 chất đồng phân lập thể khác, từng cấu trúc mà được bộc lộ trong bản mô tả này được nhằm để biểu thị tất cả các chất đồng phân có thể có đó, kể cả dạng tinh khiết quang và dạng triệt quang của chúng. Ví dụ, các cấu trúc mà được bộc lộ trong bản mô tả này được dự định để bao trùm các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang cũng như các chất đồng phân lập thể đơn lẻ.

Thuật ngữ "chứa" được dùng ở một điểm yêu cầu bảo hộ loại trừ yếu tố, bước, hoặc thành phần bất kỳ mà không được nêu rõ ở điểm yêu cầu bảo hộ đó. Khi được dùng ở một điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ đó ở các nguyên liệu hoặc các bước đã nêu và các loại mà không ảnh hưởng đáng kể đến (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 sẽ dễ dàng hiểu và nắm được rằng các hợp chất và các dược phẩm mà 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 proton hoặc khử proton, tùy theo môi trường nơi mà hợp chất hoặc dược phẩm này được đặt trong. Do đó, như được dùng trong bản mô tả này, các cấu trúc mà 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 proton hóa hoặc khử proton. Phần bộc lộ trong bản mô tả này nhằm bao trùm các hợp chất đã được bộc lộ và các dược phẩm bất kể trạng thái proton hóa của chúng trên cơ sở môi trường (như độ pH), như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng hiểu được.

Cac 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 này được kết hợp nhờ liên kết cộng hóa trị. Trừ khi được nêu rõ khác, các thuật ngữ

"đã được liên kết" và "đã được tiếp hợp" như được dùng trong bản mô tả này có thể chỉ mối liên kết giữa hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai có hoặc không có nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử bất kỳ nào nằm ở giữa.

Thuật ngữ "bao gồm" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa và sử dụng thay thế nhau với, thuật ngữ "bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở". Thuật ngữ "hoặc" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa và sử dụng thay thế 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 nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các loại mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để thực hiện hoặc thử nghiệm theo sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu thích hợp được bộc lộ dưới đây. Tất cả các công bố, đơn đăng ký sáng chế, patent và các tài liệu viện dẫn trong bản mô tả này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có mâu thuẫn, sáng chế, kể cả các định nghĩa, sẽ có giá trị 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.

Các mục đích, dấu hiệu, khía cạnh và ưu điểm khác của sáng chế trở nên rõ ràng khi tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây, các hình vẽ kèm theo và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1A đến 1D là công thức hóa học thể hiện tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488, đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6) ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

HÌNH 2A đến 2D là công thức hóa học thể hiện tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488, đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6) ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

HÌNH 3A đến 3D là công thức hóa học thể hiện tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05775, đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6) ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng muối natri.

HÌNH 4A đến **4D** là công thức hóa học thể hiện tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05775, đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6) ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa, được thể hiện ở dạng axit tự do.

HÌNH 5A là sơ đồ thể hiện sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5A bộc lộ SEQ ID NO: 2 và 300.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trên các Hình 5A đến 5K: a, c, g và u là các nucleotit 2′-O-metyl đã được cải biến; Af, Cf, Gf và Uf là các nucleotit 2′-flo đã được cải biến; p là liên kết phosphođieste; s là liên kết phosphorothioat; invAb là gốc phi bazơ nghịch chuyển; a_2N là nucleotit 2'-O-metyl-2-aminoađenosin đã được cải biến (xem Bảng 6); và (NAG37)s là phối tử hướng đích đến N-axetyl-galactosamin ba răng có cấu trúc được thể hiện trong Bảng 6.

HÌNH 5B là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05775 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5B bộc lộ SEQ ID NO: 2 và 334.

HÌNH 5C là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05791 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5C bộc lộ SEQ ID NO: 4 và 300.

HÌNH 5D là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05777 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5D bộc lộ SEQ ID NO: 2 và 336.

HÌNH 5E là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05743 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5E bộc lộ SEQ ID NO: 2 và 326.

HÌNH 5F là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05487 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5F bộc lộ SEQ ID NO: 5 và 299.

HÌNH 5G là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05307 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5G bộc lộ SEQ ID NO: 7 và 278.

HÌNH 5H là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05418 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5H bộc lộ SEQ ID NO: 9 và 292.

HÌNH 5I là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05577 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5I bộc lộ SEQ ID NO: 11 và 279.

HÌNH 5J là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05308 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5J bộc lộ SEQ ID NO: 13 và 279.

HÌNH 5K là sơ đồ của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đã được cải biến của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05840 (xem các bảng 3 đến 5), đã tiếp hợp với phối tử ba răng N-axetyl-galactosamin có cấu trúc (NAG37)s (xem Bảng 6). Hình 5K bộc lộ SEQ ID NO: 15 và 357.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tác nhân ARN can thiệp

Bản mô tả này bộc lộ các tác nhân ARN can thiệp để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 (trong bản mô tả này còn được gọi là các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc các

tác nhân khơi mào ARN can thiệp của ANGPTL3). Mỗi tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa. Mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể dài từ 16 đến 30 nucleotit. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể có 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 dài 17 đến 27 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập dài 17 đến 21 nucleotit. Theo một số phương án, cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đều dài 21 đến 26 nucleotit. Theo một số phương án, mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa dài 21 đến 24 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa dài khoảng 19 nucleotit trong khi sợi đối nghĩa dài khoảng 21 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa dài khoảng 21 nucleotit trong khi sợi đối nghĩa dài khoảng 23 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa dài 23 nucleotit và sợi đối nghĩa dài 21 nucleotit. Theo một số phương án, cả hai sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đều dài 21 nucleotit. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp độc lập 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 của phức kép khoảng 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 hoặc 24 nucleotit.

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

Mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa đều chứa lõi duỗi (trong bản mô tả này còn được gọi là "trình tự lõi" hoặc "trình tự lõi duỗi") mà dài 16 đến 23 nucleotit. Lõi duỗi của sợi đối nghĩa bổ trợ 100% (hoàn toàn) hoặc ít nhất khoảng 85% (hầu như) bổ trợ cho trình tự nucleotit (đôi khi được gọi, ví dụ, là trình tự đích) có mặt ở đích ARN thông tin của ANGPTL3. Trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa bổ trợ 100% (hoàn hảo) hoặc ít nhất khoảng 85% (hầu như) bổ trợ cho trình tự lõi duỗi ở sợi đối nghĩa và do đó trình tự lõi duỗi thường của sợi có nghĩa là hoàn toàn đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 85% đồng nhất với trình tự nucleotit (trình tự đích) có mặt ở đích ARN thông tin của ANGPTL3. Trình tự lõi duỗi của sợi có nghĩa có thể có cùng chiều dài như trình tự lõi đối nghĩa tương ứng hoặc nó có thể có chiều dài khác. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa trình tự lõi duỗi dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23

nucleotit. Theo một số phương án, trình tự lõi duỗi có nghĩadài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleotit.

Các ví dụ về trình tự nucleotit được dùng để tạo ra các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được thể hiện trong các bảng 2, 3 và 4. Các ví dụ về các 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.

Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 gắn mồi để tạo ra phức kép. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể bổ trợ nhau một phần, hầu như, hoặc hoàn toàn. Trong vùng phức kép bổ trợ, trình tự lõi duỗi có nghĩa bổ trợ ít nhất là 85% hoặc bổ trợ 100% cho trình tự lõi duỗi đối nghĩa. Theo một số phương án, trình tự lõi duỗi 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 đối nghĩa (tức là các trình tự lõi duỗi đối nghĩa và có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có 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 ít nhất là 85% cặp bazơed hoặc được ghép cặp bazơ 100%.)

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 của ANGPTL3 mà 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.

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 tận cùng 3′, đầu tận cùng 5′, hoặc cả hai đầu tận cùng 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 của ANGPTL3. Các nucleotit bổ sung của sợi có nghĩa, nếu có, có thể đồng nhất hoặc không đồng nhất với trình tự tương ứng ở ARN

thông tin của ANGPTL3. 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 gồm 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit ở đầu tận cùng 5' và/hoặc đầu tận cùng 3' của trình tự lõi duỗi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa lõi duỗi trình tự. Các nucleotit mở rộng trên sợi có nghĩa có thể hoặc không thể bổ trợ cho các nucleotit, dù là các nucleotit của trình tự lõi duỗi hoặc nucleotit mở rộng, ở sợi đối nghĩa tương ứng. Ngược lại, các nucleotit mở rộng trên sợi đối nghĩa có thể hoặc không thể bổ trợ cho các nucleotit, dù là các nucleotit của lõi duỗi hoặc nucleotit mở rộng, trên sợi có nghĩa tương ứng. Theo một số phương án, cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp mở rộng cả ở đầu tận cùng 3′ và 5′. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit mở rộng ở đầu tận cùng 3′ của một sợi ghép cặp bazơ với một hoặc nhiều nucleotit mở rộng ở đầu tận cùng 5′ của sợi còn lại. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều nucleotit mở rộng ở đầu tận cùng 3' của một sợi không ghép cặp bazơ với một hoặc nhiều nucleotit mở rộng ở đầu tận cùng 5′ của sợi còn lại. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có sợi đối nghĩa có mở rộng ở đầu tận cùng 3′ và sợi có nghĩa có mở rộng ở đầu tận cùng 5′. Theo một số phương án, (các) nucleotit mở rộng không được ghép cặp và tạo thành phần nhô ra. như được dùng trong bản mô tả này, "phần nhô ra" được dùng 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 một phần của phần được lai hoặc tạo phức kép tác nhân ARN can thiệp mà được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi đối nghĩa có mở rộng ở đầu tận cùng 3′ dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nucleotit. Theo các phương án khác, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi đối nghĩa có mở rộng ở đầu tận cùng 3′ dài 1, 2, hoặc 3 nucleotit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit mở rộng của sợi đối nghĩa bao gồm các nucleotit uraxil hoặc thymiđin hoặc các nucleotit mà bổ trợ cho trình tự ARN thông tin của ANGPTL3 tương ứng.

Theo một số phương án, đầu 3′ của sợi đối nghĩa có thể bao gồm các gốc phi bazơ (Ab), mà cũng có thể được gọi là "vị trí phi bazơ" hoặc "nucleotit phi bazơ". Gốc phi bazơ (Ab) là nucleotit hoặc nucleosit mà không có nucleobazơ ở vị trí 1' của gốc đường. (ví dụ, xem

patent Mỹ số 5,998,203). Theo một số phương án, Ab hoặc AbAb có thể được bổ sung vào đầu 3′ của sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa có thể bao gồm "chóp tận cùng", mà được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất không nucleotit hoặc gốc khác mà có thể được kết hợp vào ở một hoặc nhiều đầu tận cùng của sợi của tác nhân ARN can thiệp mà được bộc lộ trong bản mô tả này và có thể mang lại tác nhân ARN can thiệp, trong một số trường hợp, với một số tính chất có lợi nhất định, ví dụ, bảo vệ chống lại thoái biến bởi exonucleaza. Theo một số phương án, các gốc phi bazơ nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào làm chóp tận cùng (xem Bảng 6). (ví dụ, xem: F. Czauderna, *Nucleic Acid Res.*, 2003, 31(11), 2705-16). Các chóp tận cùng thường là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các gốc phi bazơ nghịch chuyển cũng như các mạch cacbon như các nhóm C3, C6, hoặc C12 ở đầu tận cùng. Theo một số phương án, chóp tận cùng 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, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi có nghĩa có mở rộng ở đầu tận cùng 3′ dài 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nucleotit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit mở rộng của sợi có nghĩa chứa các nucleotit ađenosin, uraxil, hoặc thymiđin, AT đinucleotit, hoặc các nucleotit mà tương ứng với nucleotit ở trình tự ARN thông tin của ANGPTL3. Theo một số phương án, phần mở rộng đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa bao gồm hoặc 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 trình tự được liệt kê theo hướng 5′ đến 3′).

Theo một số phương án, đầu tận cùng 3′ của sợi có nghĩa có thể bao gồm các gốc phi bazơ bổ sung hoặc các chóp tận cùng phi bazơ mà được nghịch chuyển. 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, một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được 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 mà được nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được nghịch chuyển hoặc các vị trí phi bazơ mà được nghịch chuyển được cài xen vào giữa phối tử hướng đích và trình tự nucleobazơ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án,

việc đưa vào một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được nghịch chuyển hoặc các vị trí phi bazơ mà 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, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi có nghĩa có phần mở rộng 5′ 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 uraxil hoặc ađenosin hoặc các nucleotit mà tương ứng với các nucleotit ở trình tự ARN thông tin của ANGPTL3. Theo một số phương án, phần mở rộng 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 trình tự được liệt kê theo hướng 5′ đến 3′). Sợi có nghĩa có thể có mở rộng ở đầu tận cùng 3′ và/hoặc phần mở rộng ở đầu tận cùng 5'.

Theo một số phương án, đầu tận cùng 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, một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được nghịch chuyển (invAb) được bổ sung vào đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được nghịch chuyển có thể được cài xen vào giữa phối tử hướng đích và trình tự nucleobazơ của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, việc đưa vào một hoặc nhiều gốc phi bazơ mà được 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 hoạt tính cao hơn hoặc các tính chất mong muốn khác của tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, gốc phi bazơ (đeoxyriboza) có thể được thế bằng gốc ribitol (riboza phi bazơ).

Theo một số phương án, đầu 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 mà được nghịch chuyển (invAb (xem Bảng 6)).

Các ví dụ về trình tự được dùng để tạo ra các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được nêu trong các bảng 2, 3 và 4. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi đối nghĩa bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc

3. Theo các phương án nhất định, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa hoặc bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự được cải biến trong Bảng 3. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi đối nghĩa bao gồm trình tự nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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, 2 đến 21, 1 đến 22, 2 đến 22, 1 đến 23, 2 đến 23, 1 đến 24, hoặc 2 đến 24 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 3. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi có nghĩa bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 4. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi có nghĩa bao gồm trình tự nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) 1 đến 18, 1 đến 19, 1 đến 20, 1 đến 21, 1 đến 22, 1 đến 23, 1 đến 24, 1 đến 25, 1 đến 26, 2 đến 19, 2 đến 20, 2 đến 21, 2 đến 22, 2 đến 23, 2 đến 24, 3 đến 20, 3 đến 21, 3 đến 22, 3 đến 23, 3 đến 24, 4 đến 21, 4 đến 22, 4 đến 23, 4 đến 24, 5 đến 22, 5 đến 23, hoặc 5 đến 24 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự trong các bảng 2 hoặc 4. Theo các phương án nhất định, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa hoặc bao gồm trình tự được cải biến bất kỳ trong số các trình tự 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 tận cùng 5' của sợi có nghĩa và đầu tận cùng 3' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu cùn. Theo một số phương án, đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa và đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu cùn. Theo một số phương án, cả hai đầu tận cùng của tác nhân ARN can thiệp tạo nên các đầu cùn. Theo một số phương án, không đầu tận cùng nào của tác nhân ARN can thiệp trở thành đầu cùn. Thuật ngữ "đầu cùn" được dùng trong bản mô tả này để chỉ một đầu tận cùng của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi mà trong đó các nucleotit đầu tận cùng của hai sợi mà được gắn mồi là bổ trợ (tạo nên cặp bazơ bổ trợ).

Theo một số phương án, đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa và đầu tận cùng 3' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu sờn. Theo một số phương án, đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa và đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp tạo nên đầu sờn. Theo một số phương án, cả hai đầu tận cùng của tác nhân ARN can thiệp tạo nên

đầu sờn. Theo một số phương án, không đầu tận cùng nào của tác nhân ARN can thiệp trở thành đầu sờn. Thuật ngữ đầu sờn được dùng trong bản mô tả này để chỉ một đầu tận cùng của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi mà trong đó các nucleotit đầu tận cùng của hai sợi mà được gắn mồi tạo nên cặp (tức là không tạo phần 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 ở đầu tận cùng của một sợi của tác nhân ARN can thiệp sợi đôi tạo nên phần nhô ra. Các nucleotit không ghép cặp có thể ở trên sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa, tạo nên phần nhô ra 3' hoặc 5'. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp chứa: đầu cùn và đầu sờn, đầu cùn và đầu tận cùng nhô ra 5′, đầu cùn và đầu tận cùng nhô ra 3′, đầu sờn và đầu tận cùng nhô ra 5′, đầu sờn và đầu tận cùng nhô ra 3′, hai đầu tận cùng nhô ra 5′, hai đầu tận cùng nhô ra 3′, đầu tận cùng nhô ra 5′ và đầu tận cùng nhô ra 3′, hai đầu sờn, hoặc hai đầu cùn. Nói chung, nếu có mặt, phần nhô ra được định vị ở đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa, hoặc cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa.

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

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 của ANGPTL3 được điều chế ở dạng muối natri. Các dạng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này đều nằm trong phạm vi của sáng chế mà được bộc lộ trong bản mô tả này.

Nucleotit đã được cải biến

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa một hoặc nhiều nucleotit đã được cải biến. Thuật ngữ "được cải biến nucleotit" được dùng trong bản mô tả này là nucleotit khác 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 các nucleotit đã được cải biến. Thuật ngữ nucleotit cải biến được dùng trong bản mô tả này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đeoxyribonucleotit, giả nucleotit, nucleotit phi bazơ (được thể

hiện là Ab), nucleotit được cải biến ở vị trí 2', các nucleotit (nghịch chuyển) có liên kết 3′ với 3′ (được thể hiện là invdN, invN, invn), nucleotit chứa nucleobazơ cải biến, các nucleotit bắc cầu, các axit nucleic của peptit (PNA), giả 2′,3′-seco nucleotit (các chất tương tự nucleobazơ đã được mở khóa, trong bản mô tả này được thể hiện là N_{UNA} hoặc NUNA), các nucleotit bị khóa (được thể hiện là N_{LNA} hoặc NLNA), các nucleotit 3′-O-metoxy (liên kết 2′ giữa các nucleosit) (được thể hiện là 3′-OMen), các nucleotit 2'-F-Arabino (được thể hiện là NfANA hoặc Nf_{ANA}), nucleotit 5'-Me, 2'-flo (được thể hiện là 5Me-Nf), các nucleotit morpholino, các vinyl phosphonat đeoxyribonucleotit (được thể hiện là vpdN), nucleotit chứa vinyl phosphonat và các nucleotit chứa xyclopropyl phosphonat (cPrpN). Các nucleotit đã được cải biến ở vị trí 2' (tức là nucleotit có nhóm khác nhóm hyđroxyl ở vị trí 2' của nhân đường có năm cạnh) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nucleotit 2′--O-metyl (được thể hiện là chữ in thường 'n' trong trình tự nucleotit), các nucleotit 2′-đeoxy-2′-flo (trong bản mô tả này còn được gọi là 2′-flo nucleotit và trong bản mô tả này được thể hiện là Nf), các nucleotit 2′-đeoxy (được thể hiện là dN), các nucleotit 2′-metoxyetyl (2′-O-2-metoxyletyl) (trong bản mô tả này còn được gọi là 2′-MOE và trong bản mô tả này được thể hiện là NM), các nucleotit 2′-amino và các nucleotit 2′-alkyl. Không nhất thiết tất cả các vị trí trong hợp chất nhất định cần được cải biến giống nhau. Ngược lại, nhiều hơn một cải biến có thể được kết hợp vào một tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc thậm chí một nucleotit của nó. Các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 các pyrimiđin đã được thế ở vị trí 5, các 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, 6-alkyl (ví dụ, 6-metyl, 6-etyl, 6-isopropyl, hoặc 6-n-butyl) các chất dẫn xuất 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 (pseudouraxil), 4-thiouraxil, 8-halo, 8-amino, 8-sulfhyđryl, 8-thioalkyl, 8-hyđroxyl và các ađenin và guanin khác đã được thế ở vị trí 8, 5-halo có công thức (ví dụ, 5-brom), 5-triflometyl và các uraxil và xytosin đã được thế ở vị trí 5, 7-metylguanin và 7-metylađenin,

8-azaguanin và 8-azaađenin, 7-deazaguanin, 7-deazaađenin, 3-deazaguanin và 3-deazaađenin.

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

Theo một số phương án, một hoặc nhiều nucleotit của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liên kết bằng liên kết hoặc khung không chuẩn (tức là 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 mà đã được cải biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm phosphorothioat (được thể hiện là 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 các liên kết 3′-5′ thông thường, các chất tương tự của boranophosphat được liên kết 2′-5′, hoặc các boranophosphat có phân cực đã được nghịch chuyển mà trong đó các cặp bên cạnh của các đơn vị nucleosit được liên kết 3′-5′ thành 5′-3′ hoặc 2′-5′ thành 5′-2′. Theo một số phương án, liên kết hoặc khung giữa các nucleosit 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, liên kết giữa các đường alkyl hoặc xycloalkyl mạch

ngắn, các liên kết hỗn hợp nguyên tử khác loại và giữa các đường alkyl hoặc xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều liên kết mạch ngắn nguyên tử khác loại hoặc giữa các đường dị vòng. Theo một số phương án, các khung giữa các nucleosit mà đã được cải biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khung siloxan, các khung sulfua, các khung sulfoxit, các khung sulfon, các khung formaxetyl và thioformaxetyl, các khung metylen formaxetyl và thioformaxetyl, các khung chứa alken, các khung sulfamat, các khung metylenimino và metylenhyđrazino, các khung sulfonat và sulfonamit, các khung amit và các khung khác có thành phần N, O, S và CH_2 lẫn lộn.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 liên kết phosphorothioat, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 liên kết phosphorothioat, hoặc cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể độc lập 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 của ANGPTL3 có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat, hoặc cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể độc lập chứa 1, 2, 3, hoặc 4 liên kết phosphorothioat.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa ít nhất hai liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit. Theo một số phương án, ít nhất hai liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit là giữa các nucleotit ở vị trí 1 đến 3 từ đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, một liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit là ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa và liên kết phosphorothioat còn lại là ở đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, hai liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit được định vị ở đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa và liên kết phosphorothioat còn lại là ở đầu tận cùng 3' của sợi có nghĩa. Theo một số phương án, liều lượng của sợi có nghĩa không bao gồm liên kết phosphorothioat bất kỳ giữa các nucleosit giữa các nucleotit, nhưng chứa một, hai, hoặc ba liên kết phosphorothioat giữa các nucleotit đầu tận cùng trên cả đầu tận cùng 5' và 3' và chóp tận cùng phi bazơ chuyển gốc tùy ý có mặt. 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 của ANGPTL3 chứa bốn liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit. Theo một số phương án, bốn liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit là giữa các nucleotit ở vị trí 1 đến 3 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 tận cùng 5'. Theo một số phương án, ba liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit nằm giữa vị trí 1 đến 4 từ đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa và liên kết phosphorothioat thứ tư giữa các nucleosit nằm giữa vị trí 20 đến 21 từ đầu tận cùng 5' của sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa ít nhất ba hoặc bốn liên kết phosphorothioat giữa các nucleosit trong sợi đối nghĩa.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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, nucleosit mà -được cải biến ở 2' được kết hợp với liên kết giữa các nucleosit đã được cải biến.

Tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3

Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này hướng đích đến gen ANGPTL3 tại hoặc gần các vị trí của trình tự gen ANGPTL3 thể hiện trong Bảng 1. Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm trình tự lõi duỗi mà hoàn toàn, hầu như, hoặc ít nhất là một phần bổ trợ cho trình tự đích ANGPTL3 gồm 19 thành phần đã bộc lộ trong Bảng 1.

Bảng 1. Các trình tự đích của ARN thông tin của ANGPTL3 gồm 19 thành phần (thu được từ bản sao angiopoietin kiểu 3 *homo sapiens* (ANGPTL3), GenBank NM_014495.3 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID No.	Các trình tự đích ANGPTL3 gồm 19 thành phần (5′ → 3′)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
33	UCAACAUAUUUGAUCAGUC	304 đến 322
34	CAUGGACAUUAAUUCAACA	922 đến 940
35	CCAUGGACAUUAAUUCAAC	921 đến 939
36	UUGCUAUGUUAGACGAUGU	190 đến 208
37	AAGAUAUACUCCAUAGUGA	1035 đến 1053
38	CAGAGCCAAAAUCAAGAUU	172 đến 190
39	GACAUGGUCUUAAAGACUU	241 đến 259

SEQ ID No.	Các trình tự đích ANGPTL3 gồm 19 thành phần (5′ → 3′)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
40	AGCACCAAGAACUACUCCC	743 đến 761
41	GCACCAAGAACUACUCCCU	744 đến 762
42	GAUGGAGAAUUUUGGUUGG	1008 đến 1026
43	AUGGAGAAUUUUGGUUGGG	1009 đến 1027
44	ACUCCAUAGUGAAGCAAUC	1042 đến 1060
45	CACGAAACCAACUAUACGC	1140 đến 1158
46	CUACUUGGGAUCACAAAGC	1225 đến 1243
47	CUUGGGAUCACAAAGCAAA	1228 đến 1246
48	UGUGGAGAAAACAACCUAA	1302 đến 1320
49	UGGAGAAAACAACCUAAAU	1304 đến 1322

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 bao gồm sợi đối nghĩa trong đó vị trí 19 của sợi đối nghĩa (5′→3′) có khả năng tạo thành 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 của ANGPTL3 bao gồm sợi đối nghĩa trong đó vị trí 1 của sợi đối nghĩa (5′→3′) có khả năng tạo thành 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 của ANGPTL3 bao gồm sợi đối nghĩa trong đó vị trí 2 của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) có khả năng tạo thành 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 của ANGPTL3 bao gồm sợi đối nghĩa trong đó vị trí 2 đến 18 của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) có khả năng tạo thành cặp bazơ với từng bazơ trong số các 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 mà được bộc lộ trong bản mô tả này, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) có thể bổ trợ một cách hoàn hảo cho gen ANGPTL3, hoặc có thể không bổ trợ cho gen ANGPTL3. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) là U, A, hoặc dT. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) tạo thành 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 của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) 1 đến 17, 1 đến 18, hoặc 2 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 của ANGPTL3 bao gồm (i) sợi đối nghĩa chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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 gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) 1 đến 17 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 của ANGPTL3 bao gồm các trình tự nucleotit lõi gồm 19 đơn vị được thể hiện dưới đây trong Bảng 2.

Bảng 2. Các trình tự bazơ của lõi duỗi của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa của. tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 (N=nucleobazơ bất kỳ)

SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi có nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	130	UCAACAUAUUUGAUCAGUA	304 đến 322
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	131	UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA	304 đến 322
50	UACUGAUCAAAUAUGUUGA	132	UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA	304 đến 322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	133	UCAACAUAUUUGAUCAGUU	304 đến 322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	134	UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUU	304 đến 322
51	AACUGAUCAAAUAUGUUGA	135	UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUU	304 đến 322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	136	UCAACAUAUUUGAUCAGUC	304 đến 322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	137	UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUC	304 đến 322
52	GACUGAUCAAAUAUGUUGA	138	UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUC	304 đến 322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	139	UCAACAUAUUUGAUCAGUN	304 đến 322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	140	UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUN	304 đến 322
53	NACUGAUCAAAUAUGUUGA	141	UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUN	304 đến 322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	142	NCAACAUAUUUGAUCAGUN	304 đến 322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	143	NCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUN	304 đến 322
54	NACUGAUCAAAUAUGUUGN	144	NCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUN	304 đến 322
55	UGUUGAAUUAAUGUCCAUG	145	CAUGGACAUUAAUUCAACA	922 đến 940
56	AGUUGAAUUAAUGUCCAUG	146	CAUGGACAUUAAUUCAACU	922 đến 940
57	NGUUGAAUUAAUGUCCAUG	147	CAUGGACAUUAAUUCAACN	922 đến 940
58	NGUUGAAUUAAUGUCCAUN	148	NAUGGACAUUAAUUCAACN	922 đến 940
59	GUUGAAUUAAUGUCCAUGG	149	CCAUGGACAUUAAUUCAAC	921 đến 939
60	UUUGAAUUAAUGUCCAUGG	150	CCAUGGACAUUAAUUCAAA	921 đến 939
61	AUUGAAUUAAUGUCCAUGG	151	CCAUGGACAUUAAUUCAAU	921 đến 939
62	NUUGAAUUAAUGUCCAUGG	152	CCAUGGACAUUAAUUCAAN	921 đến 939
63	NUUGAAUUAAUGUCCAUGN	153	NCAUGGACAUUAAUUCAAN	921 đến 939

SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi có nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
64	ACAUCGUCUAACAUAGCAA	154	UUGCUAUGUUAGACGAUGU	190 đến 208
65	UCAUCGUCUAACAUAGCAA	155	UUGCUAUGUUAGACGAUGA	190 đến 208
66	NCAUCGUCUAACAUAGCAA	156	UUGCUAUGUUAGACGAUGN	190 đến 208
67	NCAUCGUCUAACAUAGCAN	157	NUGCUAUGUUAGACGAUGN	190 đến 208
68	UCACUAUGGAGUAUAUCUU	158	AAGAUAUACUCCAUAGUGA	1035 đến 1053
69	ACACUAUGGAGUAUAUCUU	159	AAGAUAUACUCCAUAGUGU	1035 đến 1053
70	NCACUAUGGAGUAUAUCUU	160	AAGAUAUACUCCAUAGUGN	1035 đến 1053
71	NCACUAUGGAGUAUAUCUN	161	NAGAUAUACUCCAUAGUGN	1035 đến 1053
72	AAUCUUGAUUUUGGCUCUG	162	CAGAGCCAAAAUCAAGAUU	172 đến 190
73	UAUCUUGAUUUUGGCUCUG	163	CAGAGCCAAAAUCAAGAUA	172 đến 190
74	NAUCUUGAUUUUGGCUCUG	164	CAGAGCCAAAAUCAAGAUN	172 đến 190
75	NAUCUUGAUUUUGGCUCUN	165	NAGAGCCAAAAUCAAGAUN	172 đến 190
76	AAGUCUUUAAGACCAUGUC	166	GACAUGGUCUUAAAGACUU	241 đến 259
77	UAGUCUUUAAGACCAUGUC	167	GACAUGGUCUUAAAGACUA	241 đến 259
78	NAGUCUUUAAGACCAUGUC	168	GACAUGGUCUUAAAGACUN	241 đến 259
79	NAGUCUUUAAGACCAUGUN	169	NACAUGGUCUUAAAGACUN	241 đến 259
80	GGGAGUAGUUCUUGGUGCU	170	AGCACCAAGAACUACUCCC	743 đến 761
81	UGGAGUAGUUCUUGGUGCU	171	AGCACCAAGAACUACUCCA	743 đến 761
82	AGGAGUAGUUCUUGGUGCU	172	AGCACCAAGAACUACUCCU	743 đến 761
83	NGGAGUAGUUCUUGGUGCU	173	AGCACCAAGAACUACUCCN	743 đến 761
84	NGGAGUAGUUCUUGGUGCN	174	NGCACCAAGAACUACUCCN	743 đến 761
85	AGGGAGUAGUUCUUGGUGC	175	GCACCAAGAACUACUCCCU	744 đến 762
86	UGGGAGUAGUUCUUGGUGC	176	GCACCAAGAACUACUCCCA	744 đến 762
87	NGGGAGUAGUUCUUGGUGC	177	GCACCAAGAACUACUCCCN	744 đến 762
88	NGGGAGUAGUUCUUGGUGN	178	NCACCAAGAACUACUCCCN	744 đến 762
89	AGAGAGUAGUUCUUGGUGC	179	GCACCAAGAACUACUCUCU	744 đến 762
90	UGAGAGUAGUUCUUGGUGC	180	GCACCAAGAACUACUCUCA	744 đến 762

SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi có nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
91	NGAGAGUAGUUCUUGGUGC	181	GCACCAAGAACUACUCUCN	744 đến 762
92	NGAGAGUAGUUCUUGGUGN	182	NCACCAAGAACUACUCUCN	744 đến 762
93	CCAACCAAAAUUCUCCAUC	183	GAUGGAGAAUUUUGGUUGG	1008 đến 1026
94	UCAACCAAAAUUCUCCAUC	184	GAUGGAGAAUUUUGGUUGA	1008 đến 1026
95	ACAACCAAAAUUCUCCAUC	185	GAUGGAGAAUUUUGGUUGU	1008 đến 1026
96	NCAACCAAAAUUCUCCAUC	186	GAUGGAGAAUUUUGGUUGN	1008 đến 1026
97	NCAACCAAAAUUCUCCAUN	187	NAUGGAGAAUUUUGGUUGN	1008 đến 1026
98	CCCAACCAAAAUUCUCCAU	188	AUGGAGAAUUUUGGUUGGG	1009 đến 1027
99	UCCAACCAAAAUUCUCCAU	189	AUGGAGAAUUUUGGUUGGA	1009 đến 1027
100	ACCAACCAAAAUUCUCCAU	190	AUGGAGAAUUUUGGUUGGU	1009 đến 1027
101	NCCAACCAAAAUUCUCCAU	191	AUGGAGAAUUUUGGUUGGN	1009 đến 1027
102	NCCAACCAAAAUUCUCCAN	192	NUGGAGAAUUUUGGUUGGN	1009 đến 1027
103	UAUUGCUUCACUAUGGAGU	193	ACUCCAUAGUGAAGCAAUA	1042 đến 1060
104	AAUUGCUUCACUAUGGAGU	194	ACUCCAUAGUGAAGCAAUU	1042 đến 1060
105	GAUUGCUUCACUAUGGAGU	195	ACUCCAUAGUGAAGCAAUC	1042 đến 1060
106	NAUUGCUUCACUAUGGAGU	196	ACUCCAUAGUGAAGCAAUN	1042 đến 1060
107	NAUUGCUUCACUAUGGAGN	197	ACUCCAUAGUGAAGCAAUN	1042 đến 1060
108	UCGUAUAGUUGGUUUCGUG	198	CACGAAACCAACUAUACGA	1140 đến 1158
109	ACGUAUAGUUGGUUUCGUG	199	CACGAAACCAACUAUACGU	1140 đến 1158
110	GCGUAUAGUUGGUUUCGUG	200	CACGAAACCAACUAUACGC	1140 đến 1158
111	NCGUAUAGUUGGUUUCGUG	201	CACGAAACCAACUAUACGN	1140 đến 1158
112	NCGUAUAGUUGGUUUCGUN	202	NACGAAACCAACUAUACGN	1140 đến 1158
113	UCUUUGUGAUCCCAAGUAG	203	CUACUUGGGAUCACAAAGA	1225 đến 1243
114	ACUUUGUGAUCCCAAGUAG	204	CUACUUGGGAUCACAAAGU	1225 đến 1243
115	GCUUUGUGAUCCCAAGUAG	205	CUACUUGGGAUCACAAAGC	1225 đến 1243
116	NCUUUGUGAUCCCAAGUAG	206	CUACUUGGGAUCACAAAGN	1225 đến 1243
117	NCUUUGUGAUCCCAAGUAN	207	NUACUUGGGAUCACAAAGN	1225 đến 1243

SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi đối nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID No.	Trình tự bazơ của sợi có nghĩa (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	Vị trí tương ứng trên SEQ ID NO: 1
118	UUUGCUUUGUGAUCCCAAG	208	CUUGGGAUCACAAAGCAAA	1228 đến 1246
119	AUUGCUUUGUGAUCCCAAG	209	CUUGGGAUCACAAAGCAAU	1228 đến 1246
120	NUUGCUUUGUGAUCCCAAG	210	CUUGGGAUCACAAAGCAAN	1228 đến 1246
121	NUUGCUUUGUGAUCCCAAN	211	NUUGGGAUCACAAAGCAAN	1228 đến 1246
122	UUAGGUUGUUUUCUCCACA	212	UGUGGAGAAAACAACCUAA	1302 đến 1320
123	AUAGGUUGUUUUCUCCACA	213	UGUGGAGAAAACAACCUAU	1302 đến 1320
124	NUAGGUUGUUUUCUCCACA	214	UGUGGAGAAAACAACCUAN	1302 đến 1320
125	NUAGGUUGUUUUCUCCACN	215	NGUGGAGAAAACAACCUAN	1302 đến 1320
126	AUUUAGGUUGUUUUCUCCA	216	UGGAGAAAACAACCUAAAU	1304 đến 1322
127	UUUUAGGUUGUUUUCUCCA	217	UGGAGAAAACAACCUAAAA	1304 đến 1322
128	NUUUAGGUUGUUUUCUCCA	218	UGGAGAAAACAACCUAAAN	1304 đến 1322
129	NUUUAGGUUGUUUUCUCCN	219	NGGAGAAAACAACCUAAAN	1304 đến 1322

(A^{2N}) = 2-aminoađenin nucleotit

Các sợi có nghĩa và các sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà bao gồm hoặc gồm các trình tự trong Bảng 2 có thể các nucleotit đã được cải biến hoặc các nucleotit không được cải biến. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa mà bao gồm hoặc gồm các trình tự trong Bảng 2 tất cả hoặc hầu như tất cả là nucleotit đã được cải biến.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 của ANGPTL3 mà 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.

Mỗi N được liệt kê trong trình tự đã bộc lộ trong Bảng 2 được dùng trong bản mô tả này có thể độc lập được chọn từ nucleobazơ bất kỳ hoặc tất cả các nucleobazơ (kể cả các loại tìm được trên cả các nucleotit đã được cải biến và 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.

Các sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được cải biến nhất định, cũng như các trình tự nucleobazơ không được cải biến cơ bản của chúng, được thể hiện trong Bảng 3. Các sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được cải biến nhất định, cũng như các trình tự nucleobazơ không được cải biến cơ bản của chúng, được thể hiện trong Bảng 4. Trong quá trình tạo ra các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, mỗi nucleotit trong số các nucleotit ở từng trình tự bazơ cơ bản được liệt kê trong các bảng 3 và 4, cũng như trong Bảng 2, nêu trên, có thể là nucleotit đã được cải biến.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo ra bằng cách gắn mồi sợi đối nghĩa với sợi có nghĩa. Sợi có nghĩa chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 4, có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 3, với điều kiện hai trình tự này có vùng có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% so với trình tự liền kề gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự trong Bảng 2 hoặc Bảng 3.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa hoặc bao gồm phức kép có 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 các 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 các bảng 3 và 4, các ký hiệu dưới đây được dùng để chỉ các nucleotit đã được cải biến, các nhóm hướng đích 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
n	=	nucleotit bất kỳ đã được cải biến 2′-OMe
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
Nf	=	nucleotit bất kỳ đã được cải biến 2′-flo
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
dN	=	2′-đeoxyribonucleotit bất kỳ
dA	=	2′-đeoxyađenosin-3′-phosphat
dAs	=	2′-đeoxyađenosin-3′-phosphorothioat
dC	=	2′-đeoxyxytiđin-3′-phosphat
dCs	=	2′-đeoxyxytiđin-3′-phosphorothioat
dG	=	2′-đeoxyguanosin-3′-phosphat
dGs	=	2′-đeoxyguanosin-3′-phosphorothioat
dT	=	2′-đeoxythymiđin-3′-phosphat
dTs	=	2′-đeoxythymiđin-3′-phosphorothioat
dU	=	2′-đeoxyuriđin-3′-phosphat
dUs	=	2′-đeoxyuriđin-3′-phosphorothioat
N_{UNA}	=	giả nucleotit 2′,3′-seco (các chất tương tự nucleobazơ đã được mở khóa)-3′-phosphat
N_{UNAS}	=	giả nucleotit 2′,3′-seco (các chất tương tự nucleobazơ đã được mở khóa)-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
pu_2N	=	xem Bảng 6

pu_2Ns	=	xem Bảng 6
N_{LNA}	=	nucleotit bị khóa
Nf_{ANA}	=	2'-F-Arabino nucleotit
NM	=	2′-O-metoxyetyl nucleotit
AM	=	2′-O-metoxyetylađenosin-3′-phosphat
AMs	=	2′-O-metoxyetylađenosin-3′-phosphorothioat
GM	=	2′-O-metoxyetylguanosin-3′-phosphat
GMs	=	2′-O-metoxyetylguanosin-3′-phosphorothioat
TM	=	2′-O-metoxyetylthymiđin-3′-phosphat
TMs	=	2′-O-metoxyetylthymiđin-3′-phosphorothioat
mCM	=	xem Bảng 6
mCMs	=	xem Bảng 6
R	=	ribitol
(invdN)	=	đeoxyribonucleotit bất kỳ đã được nghịch chuyển (nucleotit liên kết 3′-3′)
(invAb)	=	đeoxyribonucleotit phi bazơ (liên kết 3’-3’) đã được nghịch chuyển, xem Bảng 6
(invAb)s	=	đeoxyribonucleotit phi bazơ (liên kết 3’-3’) đã được nghịch chuyển-5′- phosphorothioat, xem Bảng 6
(invn)	=	nucleotit 2’-OMe đã được nghịch chuyển bất kỳ (nucleotit liên kết 3′-3′)
s	=	liên kết phosphorothioat
sp	=	xem Bảng 6
D2u	=	xem Bảng 6
pD2u	=	xem Bảng 6
vpdN	=	vinyl phosphonat đeoxyribonucleotit
(5Me-Nf)	=	5'-Me, 2'-flo nucleotit
cPrp	=	xyclopropyl phosphonat, xem Bảng 6
epTcPr	=	xem Bảng 6
epTM	=	xem Bảng 6

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

Ngoài ra, 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 tực oligonucleotit nhất định sẽ thường có nhóm hyđroxyl (-OH) ở vị trí 3' tương ứng của monome nhất định thay cho gốc phosphat *ex vivo*. Hơn thế nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu được và nhận thấy rằng, trong khi các cấu trúc hóa học phosphorothioat được bộc lộ trong bản mô tả này thường thể hiện anion trên nguyên tử lưu huỳnh, các giải pháp theo sáng chế mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất hỗ biến và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của phosphorothioat (ví dụ, khi nguyên tử lưu huỳnh có liên kết đôi và anion nằm trên nguyên tử oxy). Trừ khi được biểu thị rõ khác trong bản mô tả này, các hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được sử dụng khi mô tả các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và các chế phẩm của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này.

Một số ví dụ về nhóm hướng đích và nhóm liên kết được dùng với các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 bao gồm các nhóm dưới đây, mà cấu trúc hóa học của chúng được nêu dưới đây trong Bảng 6: (PAZ), (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 các nhóm hướng đích bất kỳ hoặc các nhóm liên kết liệt kê trong bản mô tả này, cũng như các nhóm hướng đích hoặc liên kết khác, đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ và/hoặc 3′ của trình tự.

Bảng 3. Trình tự của sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3

Mã định danh sợi đối nghĩa:	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM06999-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsc	220	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGAC	363
AM07001-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc	7	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGC	8
AM07003-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa	13	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07005-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc	221	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGC	364
AM07007-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsu	222	UUAGGUUGUUUUCUCCACACU	365
AM07009-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsc	223	UUAGGUUGUUUUCUCCACACC	366
AM07011-AS	usUfsusUfaGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfsc	224	UUUUAGGUUGUUUUCUCCACC	367
AM07061-AS	usGfsgsAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsu	225	UGGAGUAGUUCUUGGUGCUCU	368
AM07062-AS	usGfsgsAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsc	226	UGGAGUAGUUCUUGGUGCUCC	369
AM07063-AS	asGfsgsGfaGfuaguuCfuUfgGfuGfcUfsc	227	AGGGAGUAGUUCUUGGUGCUC	370
AM07148-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsg	228	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGAG	371
AM07149-AS	usUfsusGfaAfU$_{UNA}$UfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsg	229	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGAG	371
AM07155-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgCfsg	230	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGCG	372.
AM07157-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsg	231	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGG	373
AM07159-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	9	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU	10
AM07161-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsg	232	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGG	374
AM07163-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsu	233	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGU	375
AM07164-AS	usGfsusUfgAfA$_{UNA}$UfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsu	234	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGU	375
AM07233-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu	5	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU	6
AM07235-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	2	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07237-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfcUfcUfgGfsa	235	AAUCUUGAUUUUGGCUCUGGA	376
AM07239-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfcUfcUfgGfsu	236	AAUCUUGAUUUUGGCUCUGGU	377
AM07241-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcAfsc	237	UCAACCAAAAUUCUCCAUCAC	378
AM07243-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcGfsc	238	UCAACCAAAAUUCUCCAUCGC	379

Mã định danh sợi đối nghĩa:	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07245-AS	usCfscsAfaCfcAfaAfaUfuCfuCfcAfuCfsa	239	UCCAACCAAAAUUCUCCAUCA	380
AM07347-AS	usGfsusUfgAfauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa	240	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07348-AS	usGfsusugAfauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa	241	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07349-AS	usGfsusUfgaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa	242	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07350-AS	usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa	11	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07351-AS	usGfsusugAfauuAfaUfgUfcCfauggsa	243	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07352-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfccauggsa	244	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07356-AS	usGfsusugAfauuaaugUfcCfauggsa	245	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGA	12
AM07357-AS	usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsg	246	UGUUGAAUUAAUGUCCAUGGG	12
AM07454-AS	asAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	247	AACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	382
AM07456-AS	D2usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	248	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07457-AS	pD2usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	249	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07458-AS	pusAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc	250	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07461-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsg	251	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGG	385
AM07463-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsc	252	UACUGAUCAAAUAUGUUGGGC	386
AM07465-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfcGfsc	253	UACUGAUCAAAUAUGUUGCGC	387
AM07467-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsu	254	UACUGAUCAAAUAUGUUGGGU	388
AM07469-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfcGfsu	255	UACUGAUCAAAUAUGUUGCGU	389
AM07505-AS	usUfsTMsGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	256	UUTGAAUUAAUGUCCAUGGGU	390
AM07506-AS	usUfsusGfAMAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	257	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU	10
AM07507-AS	usUfsusGfaAfTMUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	258	UUUGAATUAAUGUCCAUGGGU	392
AM07508-AS	usUfsTMsGfAMAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	259	UUTGAAUUAAUGUCCAUGGGU	390
AM07581-AS	usAfscsugaucaaaUfaUfgUfuGfaGfsc	260	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07583-AS	usascsugaucaaaUfaUfgUfuGfaGfsc	261	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07588-AS	usAfscsugaucaaauaUfgUfuGfaGfsc	262	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3

Mã định danh sợi đối nghĩa:	Sợi đối nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07589-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfiUfaUfgUfuGfaGfsc	263	UACUGAUCAAIUAUGUUGAGC	393
AM07623-AS	usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc	264	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07624-AS	usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc	265	UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	3
AM07634-AS	usUfsusgaauuaauGfuCfcAfuGfgGfsu	266	UUUGAAUUAAUGUCCAUGGGU	10
AM07660-AS	asAfsgsUfcUfuuaagAfcCfaUfgUfcCfsc	267	AAGUCUUUAAGACCAUGUCCC	394
AM07662-AS	usAfsusUfgCfuucacUfaUfgGfaGfuAfsg	268	UAUUGCUUCACUAUGGAGUAG	395
AM07664-AS	usUfsusGfcUfuugugAfuCfcCfaAfgUfsc	269	UUUGCUUUGUGAUCCCAAGUC	396
AM07681-AS	asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc	14	ACAUCGUCUAACAUAGCAACC	15
AM07683-AS	usCfsasCfuAfuggagUfaUfaUfcUfuCfsc	270	UCACUAUGGAGUAUAUCUUCC	397
AM07685-AS	usCfsgsUfaUfaguugGfuUfuCfgUfgAfsc	271	UCGUAUAGUUGGUUUCGUGAC	398
AM07687-AS	usCfsusUfuGfugaucCfcAfaGfuAfgAfsc	272	UCUUUGUGAUCCCAAGUAGAC	399
AM07911-AS	usCfsasCfuAfuG$_{UNA}$gagUfaUfaUfcUfuCfsc	273	UCACUAUGGAGUAUAUCUUCC	397

Bảng 4. Trình tự của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3

Mã định danh sợi có nghĩa :	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM06992-SS	(NAG37)s(invAb)sagagcaccAfAfGfaacuacuccas(invAb)	274	AGAGCACCAAGAACUACUCCA	400
AM06994-SS	(NAG37)s(invAb)sggagcaccAfAfGfaacuacuucas(invAb)	275	GGAGCACCAAGAACUACUUCA	401
AM06996-SS	(NAG37)s(invAb)sgagcaccaAfGfAfacuacucucus(invAb)	276	GAGCACCAAGAACUACUCUCU	402
AM06998-SS	(NAG37)s(invAb)sguccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	277	GUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	403
AM07000-SS	(NAG37)s(invAb)sgcccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	278	GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA	26
AM07002-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	279	UCCAUGGACAUUAAUUCAACA	30
AM07004-SS	(NAG37)s(invAb)sgccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	280	GCCAUGGACAUUAAUUCAACA	406
AM07006-SS	(NAG37)s(invAb)saguguggaGfAfAfaacaaccuaas(invAb)	281	AGUGUGGAGAAAACAACCUAA	407
AM07008-SS	(NAG37)s(invAb)sgguguggaGfAfAfaacaaccuaas(invAb)	282	GGUGUGGAGAAAACAACCUAA	408
AM07010-SS	(NAG37)s(invAb)sgguggagaAfAfAfcaaccuaaaas(invAb)	283	GGUGGAGAAAACAACCUAAAA	409
AM07147-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	284	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07147-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	285	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07150-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuUaauucaaas(invAb)	286	CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA	410
AM07151-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuuaauucaa_2Nas(invAb)	287	CUCCAUGGACAUUAAUUCA(A^{2N})A	411
AM07152-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuuaauuca_2Naas(invAb)	288	CUCCAUGGACAUUAAUUC(A^{2N})AA	412
AM07153-SS	(NAG37)s(invAb)scuccauggAfCfAfuua_2Nauucaaas(invAb)	289	CUCCAUGGACAUU(A^{2N})AUUCAAA	413
AM07154-SS	(NAG37)s(invAb)scgccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	290	CGCCAUGGACAUUAAUUCAAA	414
AM07156-SS	(NAG37)s(invAb)sccccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	291	CCCCAUGGACAUUAAUUCAAA	415
AM07158-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	292	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07160-SS	(NAG37)s(invAb)scccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	293	CCCAUGGACAUUAAUUCAACA	417

Mã định danh sợi có nghĩa :	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07162-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	294	ACCAUGGACAUUAAUUCAACA	418
AM07165-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuAauucaacas(invAb)	295	ACCAUGGACAUUAAUUCAACA	418
AM07166-SS	(NAG37)s(invAb)saccauggaCfAfUfuaa_2Nuucaacas(invAb)	296	ACCAUGGACAUUA(A^{2N})UUCAACA	419
AM07167-SS	(NAG37)s(invAb)sacca_2NuggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	297	ACC(A^{2N})UGGACAUUAAUUCAACA	420
AM07168-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	298	(A^{2N})CCAUGGACAUUAAUUCAACA	421
AM07232-SS	(NAG37)s(invAb)sacucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	299	ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA	24
AM07234-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	300	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07236-SS	(NAG37)s(invAb)succagagcCfAfAfaaucaagauus(invAb)	301	UCCAGAGCCAAAAUCAAGAUU	424
AM07238-SS	(NAG37)s(invAb)saccagagcCfAfAfaaucaagauus(invAb)	302	ACCAGAGCCAAAAUCAAGAUU	425
AM07240-SS	(NAG37)s(invAb)sgugauggaGfAfAfuuuugguugas(invAb)	303	GUGAUGGAGAAUUUUGGUUGA	426
AM07242-SS	(NAG37)s(invAb)sgcgauggaGfAfAfuuuugguugas(invAb)	304	GCGAUGGAGAAUUUUGGUUGA	427
AM07244-SS	(NAG37)s(invAb)sugauggagAfAfUfuuugguuggas(invAb)	305	UGAUGGAGAAUUUUGGUUGGA	428
AM07246-SS	(NAG37)usccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	306	UCCAUGGACAUUAAUUCAACA	30
AM07247-SS	(NAG37)asccauggaCfAfUfuaauucaacas(invAb)	307	ACCAUGGACAUUAAUUCAACA	418
AM07345-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauucaa_2Ncas(invAb)	308	UCCAUGGACAUUAAUUCA(A^{2N})CA	429
AM07346-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfAfUfuaauuca_2Nacas(invAb)	309	UCCAUGGACAUUAAUUC(A^{2N})ACA	430
AM07353-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfaUfuAfauucaacas(invAb)	310	UCCAUGGACAUUAAUUCAACA	30
AM07354-SS	(NAG37)s(invAb)succauggaCfaUfUfaauucaacas(invAb)	311	UCCAUGGACAUUAAUUCAACA	30
AM07355-SS	(NAG37)s(invAb)succaugGfaCfaUfuaauucaacas(invAb)	312	UCCAUGGACAUUAAUUCAACA	30
AM07358-SS	(NAG37)s(invAb)scccauggaCfaUfuAfauucaacas(invAb)	313	CCCAUGGACAUUAAUUCAACA	417
AM07359-SS	(NAG37)ascccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	314	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28

Mã định danh sợi có nghĩa :	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07453-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguus(invAb)	315	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUU	431
AM07455-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaiuas(invAb)	316	GCUCAACAUAUUUGAUCAIUA	432
AM07459-SS	(NAG37)gscucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	317	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07460-SS	(NAG37)s(invAb)sccucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	318	CCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	433
AM07462-SS	(NAG37)s(invAb)sgcccaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	319	GCCCAACAUAUUUGAUCAGUA	434
AM07464-SS	(NAG37)s(invAb)sgcgcaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	320	GCGCAACAUAUUUGAUCAGUA	435
AM07466-SS	(NAG37)s(invAb)sacccaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	321	ACCCAACAUAUUUGAUCAGUA	436
AM07468-SS	(NAG37)s(invAb)sacgcaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	322	ACGCAACAUAUUUGAUCAGUA	437
AM07502-SS	(NAG37)s(invAb)sacCfcAfuGfgAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	323	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07503-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuaauucaAMas(invAb)	324	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07504-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuaaTMumCMaAMas(invAb)	325	ACCCAUGGACAUUAATUCAAA	438
AM07579-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	326	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07580-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfaUfuugaucaguas(invAb)	327	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07582-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfuUfgaucaguas(invAb)	328	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07584-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfuugaucaguas(invAb)	329	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07585-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfauuugaucaguas(invAb)	330	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07586-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacauaUfuugaucaguas(invAb)	331	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07587-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfauuugaucaguas(invAb)	332	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07607-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuuga_2Nucaguas(invAb)	333	GCUCAACAUAUUUG(A^{2N})UCAGUA	439
AM07608-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfa_2NUfuugaucaguas(invAb)	334	GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA	19
AM07609-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaaca_2NUfAfUfuugaucaguas(invAb)	335	GCUCAAC(A^{2N})UAUUUGAUCAGUA	441

Mã định danh sợi có nghĩa :	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07610-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucaguas(invAb)	336	GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA	21
AM07625-SS	(NAG25)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	337	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07626-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuUfgaucaguas(invAb)	338	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07627-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfUfugaucaguas(invAb)	339	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07628-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacAfUfAfUfuugaucaguas(invAb)	340	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07629-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfuUfgaucaguas(invAb)	341	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07630-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfAfUfUfugaucaguas(invAb)	342	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07631-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacAMUfAfUfuugaucaguas(invAb)	343	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07632-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaGMuas(invAb)	344	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07633-SS	(NAG37)s(invAb)sgmCMumCMaAMcaUfAfUfuugaucaguas(invAb)	345	GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA	17
AM07635-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfaAfuucaaas(invAb)	346	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07636-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfAfAfuucaaas(invAb)	347	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07637-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfaAfuUfcaaas(invAb)	348	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07638-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuAMauucaaas(invAb)	349	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07639-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuAMaTMucaaas(invAb)	350	ACCCAUGGACAUUAATUCAAA	438
AM07640-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuUfAMAfuucaaas(invAb)	351	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07641-SS	(NAG37)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuAMaTMucaAMas(invAb)	352	ACCCAUGGACAUUAATUCAAA	438
AM07642-SS	(NAG25)s(invAb)sacccauggAfCfAfuuaauucaaas(invAb)	353	ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07659-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaugGfUfCfuuaaagacuus(invAb)	354	GGGACAUGGUCUUAAAGACUU	443
AM07661-SS	(NAG37)s(invAb)scuacuccaUfAfGfugaagcaauas(invAb)	355	CUACUCCAUAGUGAAGCAAUA	444
AM07663-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuugggAfUfCfacaaagcaaas(invAb)	356	GACUUGGGAUCACAAAGCAAA	445

Mã định danh sợi có nghĩa :	Sợi có nghĩa đã được cải biến (5′ → 3′)	SEQ ID NO.	Trình tự bazơ cơ bản (5′ → 3′) (được thể hiện ở dạng trình tự nucleotit không được cải biến)	SEQ ID NO.
AM07680-SS	(NAG37)s(invAb)sgguugcuaUfGfUfuagacgaugus(invAb)	357	GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU	32
AM07682-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfuccauagugas(invAb)	358	GGAAGAUAUACUCCAUAGUGA	447
AM07684-SS	(NAG37)s(invAb)sgucacgaaAfCfCfaacuauacgas(invAb)	359	GUCACGAAACCAACUAUACGA	448
AM07686-SS	(NAG37)s(invAb)sgucuacuuGfGfGfaucacaaagas(invAb)	360	GUCUACUUGGGAUCACAAAGA	449
AM07910-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfucC$_{UNA}$auagugas(invAb)	361	GGAAGAUAUACUCCAUAGUGA	447
AM07912-SS	(NAG37)s(invAb)sggaagauaUfAfCfuccauaiugas(invAb)	362	GGAAGAUAUACUCCAUAIUGA	450

(A^{2N}) = 2-aminoađenin nucleotit

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo ra bằng cách gắn mồi sợi đối nghĩa với sợi có nghĩa. Sợi có nghĩa chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 4 có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 3, với điều kiện hai trình tự này có vùng có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% so với trình tự liền kề gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit.

Theo một số phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà 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 của ANGPTL3 mà 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 của ANGPTL3 chứa trình tự nucleotit 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 của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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, 2 đến 21, 1 đến 22, 2 đến 22, 1 đến 23, 2 đến 23, 1 đến 24, hoặc 2 đến 24 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 của ANGPTL3 chứa hoặc bao gồm trình tự được cải biến bất kỳ trong số các trình tự được cải biến trong Bảng 3.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa trình tự nucleotit 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 của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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, 4 đến 21, 1 đến 22, 2 đến 22, 3 đến 22, 4 đến 22, 1 đến 23, 2 đến 23, 3 đến 23, 4 đến 23, 1 đến 24, 2 đến 24, 3 đến 24, hoặc 4 đến 24 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 của ANGPTL3 chứa hoặc bao gồm trình tự được cải biến bất kỳ trong số các trình tự được cải biến trong Bảng 4.

Đối với các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) có thể bổ trợ một cách hoàn hảo cho gen ANGPTL3, hoặc có thể không bổ trợ cho gen ANGPTL3. Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) là U, A, hoặc dT (hoặc phiên bản đã được cải biến của chúng). Theo một số phương án, nucleotit ở vị trí 1 của sợi đối nghĩa (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) tạo thành 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 của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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. Theo một số phương án, sợi có nghĩa của ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) 1 đến 17 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 của ANGPTL3 bao gồm (i) sợi đối nghĩa chứa trình tự gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 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 gồm các nucleotit (từ đầu tận cùng 5′ → đầu tận cùng 3′) 1 đến 17 hoặc 1 đến 18 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của sợi có nghĩa trong Bảng 2 hoặc Bảng 4.

Sợi có nghĩa chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 4 có thể được lai với sợi đối nghĩa bất kỳ chứa trình tự được liệt kê trong Bảng 2 hoặc Bảng 3, với điều kiện hai trình tự này có vùng có mức độ bổ trợ ít nhất là 85% so với trình tự liền kề gồm 16, 17, 18, 19, 20, hoặc 21 nucleotit. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có sợi có nghĩa bao gồm trình tự đã được cải biến bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong Bảng 4 và sợi đối nghĩa bao gồm trình tự đã được cải biến bất kỳ trong số các trình tự đã được cải biến trong Bảng 3. Việc ghép cặp trình tự tiêu biểu nhất định được minh họa bằng ví dụ là các mã số định danh phức kép được thể hiện trong Bảng 5.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa, bao gồm, hoặc chủ yếu gồm phức kép được thể hiện bằng phức kép bất kỳ trong số các mã số định danh phức

kép mà được thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 số định danh phức kép bất kỳ trong số các mã số định danh phức kép mà được thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 số định danh phức kép bất kỳ trong số các của mã số 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 (tức là đã tiếp hợp) với sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 bao gồm các trình tự nucleotit được cải biến của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của phức kép bất kỳ trong số các phức kép có mã số định danh được thể hiện trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa các trình tự nucleotit được cải biến của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của phức kép bất kỳ trong số các phức kép có mã số định danh 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 của ANGPTL3 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 của Bảng 2 hoặc Bảng 5 và còn chứa nhóm hướng đích. Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa các trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có của phức kép bất kỳ trong số các phức kép sợi đối nghĩa/sợi có nghĩa của Bảng 2 hoặc Bảng 5 và còn chứa nhóm hướng đích của phối tử thụ thể asialoglycoprotein.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 của Bảng 2 hoặc Bảng 5 và còn chứa nhóm 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, nhóm hướng đích là

(NAG25) hoặc (NAG25)s như được xác định trong Bảng 6. Theo các phương án khác, nhóm hướng đích là (NAG37) hoặc (NAG37)s như được xác định trong Bảng 6.

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có trình tự nucleotit được cải biến của trình tự nucleotit 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 của ANGPTL3 chứa sợi đối nghĩa và sợi có nghĩa có trình tự nucleotit được cải biến của trình tự nucleotit 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 nêu 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 của ANGPTL3 chứa, bao gồm, hoặc chủ yếu gồm phức kép bất kỳ trong số các phức kép theo Bảng 5.

Bảng 5. Các phức kép của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 với mã số định danh sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tương ứng

Định danh phức kép	Định danh sợi đối nghĩa	Định danh sợi có nghĩa
AD05306	AM06999-AS	AM06998-SS
AD05307	AM07001-AS	AM07000-SS
AD05308	AM07003-AS	AM07002-SS
AD05309	AM07005-AS	AM07004-SS
AD05310	AM07007-AS	AM07006-SS
AD05311	AM07009-AS	AM07008-SS
AD05312	AM07011-AS	AM07010-SS
AD05342	AM07061-AS	AM06992-SS
AD05343	AM07062-AS	AM06994-SS
AD05344	AM07063-AS	AM06996-SS
AD05410	AM07148-AS	AM07147-SS
AD05411	AM07149-AS	AM07147-SS
AD05412	AM07148-AS	AM07150-SS
AD05413	AM07148-AS	AM07151-SS
AD05414	AM07148-AS	AM07152-SS
AD05415	AM07148-AS	AM07153-SS
AD05416	AM07155-AS	AM07154-SS
AD05417	AM07157-AS	AM07156-SS
AD05418	AM07159-AS	AM07158-SS
AD05419	AM07161-AS	AM07160-SS
AD05420	AM07163-AS	AM07162-SS
AD05421	AM07164-AS	AM07162-SS

Định danh phức kép	Định danh sợi đối nghĩa	Định danh sợi có nghĩa
AD05422	AM07163-AS	AM07165-SS
AD05423	AM07163-AS	AM07166-SS
AD05424	AM07163-AS	AM07167-SS
AD05425	AM07163-AS	AM07168-SS
AD05487	AM07233-AS	AM07232-SS
AD05488	AM07235-AS	AM07234-SS
AD05489	AM07237-AS	AM07236-SS
AD05490	AM07239-AS	AM07238-SS
AD05491	AM07241-AS	AM07240-SS
AD05492	AM07243-AS	AM07242-SS
AD05493	AM07245-AS	AM07244-SS
AD05494	AM07003-AS	AM07246-SS
AD05495	AM07163-AS	AM07247-SS
AD05572	AM07003-AS	AM07345-SS
AD05573	AM07003-AS	AM07346-SS
AD05574	AM07347-AS	AM07002-SS
AD05575	AM07348-AS	AM07002-SS
AD05576	AM07349-AS	AM07002-SS
AD05577	AM07350-AS	AM07002-SS
AD05578	AM07351-AS	AM07002-SS
AD05579	AM07352-AS	AM07002-SS
AD05580	AM07347-AS	AM07353-SS

Định danh phức kép	Định danh sợi đối nghĩa	Định danh sợi có nghĩa
AD05581	AM07348-AS	AM07353-SS
AD05582	AM07350-AS	AM07353-SS
AD05583	AM07351-AS	AM07353-SS
AD05584	AM07347-AS	AM07354-SS
AD05585	AM07356-AS	AM07355-SS
AD05586	AM07357-AS	AM07160-SS
AD05587	AM07357-AS	AM07358-SS
AD05588	AM07159-AS	AM07359-SS
AD05652	AM07454-AS	AM07453-SS
AD05653	AM07235-AS	AM07455-SS
AD05654	AM07456-AS	AM07234-SS
AD05655	AM07457-AS	AM07234-SS
AD05656	AM07458-AS	AM07234-SS
AD05657	AM07235-AS	AM07459-SS
AD05658	AM07461-AS	AM07460-SS
AD05659	AM07463-AS	AM07462-SS
AD05660	AM07465-AS	AM07464-SS
AD05661	AM07467-AS	AM07466-SS
AD05662	AM07469-AS	AM07468-SS
AD05693	AM07159-AS	AM07502-SS
AD05694	AM07159-AS	AM07503-SS
AD05695	AM07159-AS	AM07504-SS
AD05696	AM07505-AS	AM07158-SS
AD05697	AM07506-AS	AM07158-SS
AD05698	AM07507-AS	AM07158-SS
AD05699	AM07508-AS	AM07158-SS
AD05743	AM07235-AS	AM07579-SS
AD05744	AM07235-AS	AM07580-SS
AD05745	AM07581-AS	AM07234-SS
AD05746	AM07581-AS	AM07582-SS
AD05747	AM07583-AS	AM07582-SS
AD05748	AM07581-AS	AM07584-SS
AD05749	AM07581-AS	AM07585-SS
AD05750	AM07581-AS	AM07586-SS
AD05751	AM07581-AS	AM07580-SS
AD05752	AM07588-AS	AM07587-SS

Định danh phức kép	Định danh sợi đối nghĩa	Định danh sợi có nghĩa
AD05753	AM07589-AS	AM07234-SS
AD05756	AM07593-AS	AM07234-SS
AD05774	AM07235-AS	AM07607-SS
AD05775	AM07235-AS	AM07608-SS
AD05776	AM07235-AS	AM07609-SS
AD05777	AM07235-AS	AM07610-SS
AD05790	AM07623-AS	AM07234-SS
AD05791	AM07624-AS	AM07234-SS
AD05792	AM07235-AS	AM07625-SS
AD05793	AM07235-AS	AM07626-SS
AD05794	AM07235-AS	AM07627-SS
AD05795	AM07235-AS	AM07628-SS
AD05796	AM07235-AS	AM07629-SS
AD05797	AM07235-AS	AM07630-SS
AD05798	AM07235-AS	AM07631-SS
AD05799	AM07235-AS	AM07632-SS
AD05800	AM07235-AS	AM07633-SS
AD05801	AM07634-AS	AM07158-SS
AD05802	AM07634-AS	AM07635-SS
AD05803	AM07634-AS	AM07636-SS
AD05804	AM07634-AS	AM07637-SS
AD05805	AM07634-AS	AM07638-SS
AD05806	AM07634-AS	AM07639-SS
AD05807	AM07634-AS	AM07640-SS
AD05808	AM07634-AS	AM07641-SS
AD05809	AM07159-AS	AM07642-SS
AD05826	AM07660-AS	AM07659-SS
AD05827	AM07662-AS	AM07661-SS
AD05828	AM07664-AS	AM07663-SS
AD05840	AM07681-AS	AM07680-SS
AD05841	AM07683-AS	AM07682-SS
AD05842	AM07685-AS	AM07684-SS
AD05843	AM07687-AS	AM07686-SS
AD05991	AM07683-AS	AM07910-SS
AD05992	AM07911-AS	AM07682-SS
AD05993	AM07683-AS	AM07912-SS

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 ANGPTL3, ức chế hoặc làm giảm thấp mức độ biểu hiện của một hoặc nhiều gen ANGPTL3 *in vivo* và/hoặc *in vitro*.

Nhóm hướng đích, nhóm liên kết và chất dẫn phân phối

Theo một số phương án, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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, 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 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 của ANGPTL3 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 tận cùng 5′ của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 sợi có nghĩa. 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 các tính chất phân phối sinh học của tác nhân ARN can thiệp hoặc thể tiếp hợp mà nó được gắn vào tăng mức độ phân phối đặc hiệu với tế bào hoặc mô và mức độ hấp thu tác nhân ARN can thiệp hoặc thể tiếp hợp đặc hiệu với tế bào. Theo một số phương án, nhóm không là nucleotit làm gia tăng mức độ nhập bào của tác nhân ARN can thiệp.

Các nhóm hướng đích hoặc các gốc hướng đích gia tăng các tính chất dược động học hoặc các tính chất phân phối sinh học của thể tiếp hợp hoặc tác nhân ARN can thiệp mà chúng được gắn vào để làm tăng mức độ phân phối thể tiếp hợp hoặc tác nhân ARN can thiệp đặc hiệu với tế bào (trong một vài trường hợp, kể cả đặc hiệu với cơ quan) và hấp thu đặc hiệu với tế bào (hoặc đặc hiệu với cơ quan). 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 nhóm liên kết. Theo một số phương án, nhóm hướng đích chứa cụm dẫn xuất của galactoza.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 có thể được sử dụng để tiếp đó 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. Thuật ngữ 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 được nêu 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 đối với 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: 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 *in vivo* các phân tử đến các tế bào ở gan thông qua liên kết của chúng với thụ thể asialoglycoprotein được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào ở gan. Liên kết của các phối tử thụ thể asialoglycoprotein với (các) thụ thể asialoglycoprotein tạo điều kiện thuận lợi cho việc hướng đích đặc hiệu tế bào đến các tế bào ở gan và việc nhập bào các phân tử vào tế bào ở gan. Các phối tử thụ thể asialoglycoprotein có thể là monome (ví dụ, có một chất dẫn xuất của galactoza) hoặc multime (ví dụ, có nhiều chất dẫn xuất của galactoza). Chất dẫn xuất của galactoza hoặc cụm dẫn xuất của galactoza có thể được gắn vào đầu tận cùng 3′ hoặc 5′ của sợi có nghĩa hoặc 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 nhóm hướng đích, như cụm dẫn xuất của galactozas, bộc lộ, ví dụ, trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2018/044350 của Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2017/156012 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 của 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 của 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 của galactoza chứa N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất của galactoza chứa ba N-axetyl-galactosamin. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất của 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 của 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 nhóm liên kết hoặc các phần đệm. Theo một số phương án, nhóm liên kết hoặc phần

đệm là phần đệm ưa nước linh hoạt, như nhóm PEG (ví dụ, xem patent Mỹ số 5,885,968; Biessen *et al. J. Med. Chem.* 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). Theo một số phương án, phần đệm PEG là phần 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 đệm. Theo một số phương án, nhóm liên kết hoặc phần đệm chứa phần đệm ưa nước linh hoạt, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phần đệm PEG. Theo một số phương án, nhóm liên kết chứa nhóm liên kết cứng, như nhóm 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 của galactoza bao gồm cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là cấu trúc tứ phân N-axetyl-galactosamin.

Các phương án trong bản mô tả này bao gồm các dược phẩm để phân phối tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đến tế bào ở gan *in vivo*. Các dược phẩm này có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã tiếp hợp với cụm dẫn xuất của galactoza. Theo một số phương án, cụm dẫn xuất của galactoza bao gồm cấu trúc tam phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là cấu trúc tam phân N-axetyl-galactosamin, hoặc cấu trúc tứ phân dẫn xuất của galactoza, mà có thể, ví dụ, là cấu trúc tứ phân N-axetyl-galactosamin.

Các nhóm hướng đích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (PAZ), (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 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 liên kết cộng hóa trị của tác nhân vào nhóm hướng đích, polyme phân phối, hoặc chất dẫn phân phối. Nhóm liên kết có thể được liên kết với đầu tận cùng 3′ và/hoặc 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 3′ của 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′ 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.

Chất liên kết hoặc nhóm liên kết là mối liên hệ giữa hai nguyên tử mà liên kết 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 thông qua một hoặc nhiều liên kết cộng hóa trị. Liên kết không ổn định chứa liên kết không ổn định. Liên kết có thể tùy ý bao gồm phần đệm mà làm tăng khoảng cách giữa hai nguyên tử kết hợp. Phần đệm còn có thể bổ sung tính linh hoạt và/hoặc chiều dài cho liên kết. Các phần 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; 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.

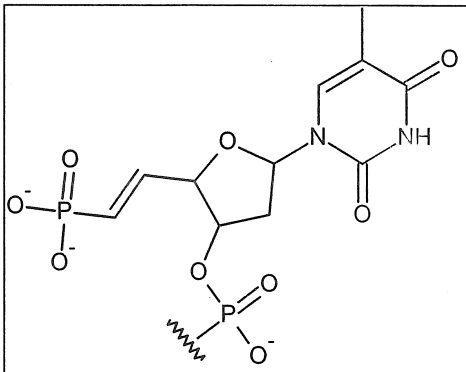
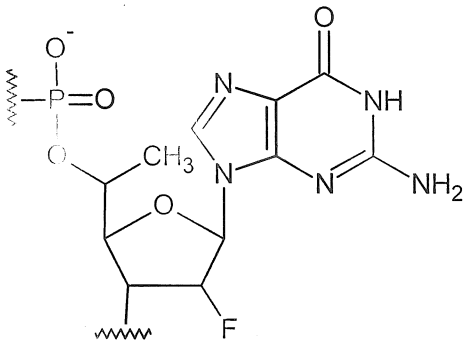
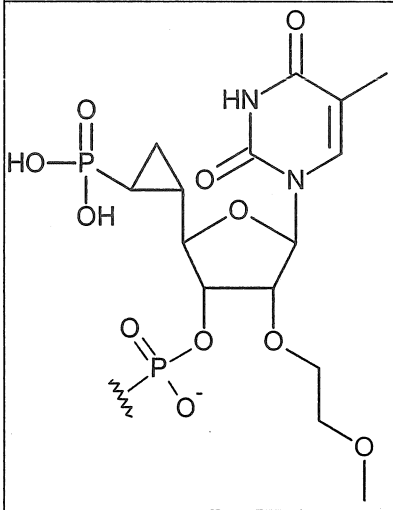
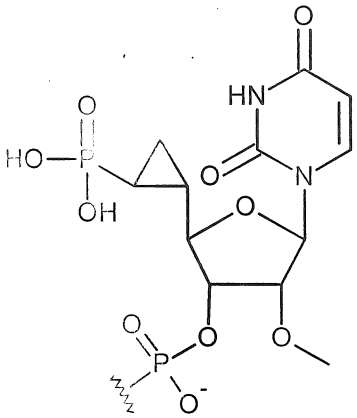
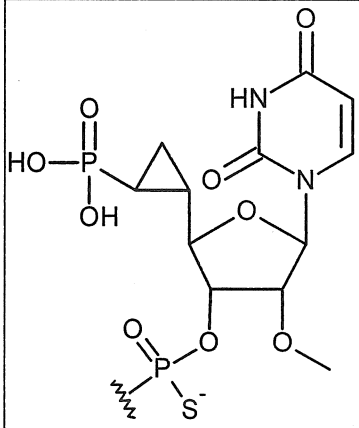
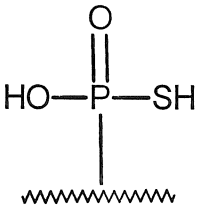
Theo một số phương án, khi hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp được bao gồm vào một phẩm, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp này có thể được liên kết với cùng một nhóm hướng đích hoặc hai nhóm hướng đích khác nhau (tức là các nhóm hướng đích có công thức hóa học khác nhau). Theo một số phương án, các nhóm hướng đích được liên kết với các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này 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 có. Theo một số phương án, khi hai hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bao gồm vào một, thì mỗi tác nhân ARN can thiệp có thể sử dụng cùng một nhóm liên kết hoặc các nhóm liên kết khác nhau (tức là các nhóm liên kết có công thức hóa học khác nhau).

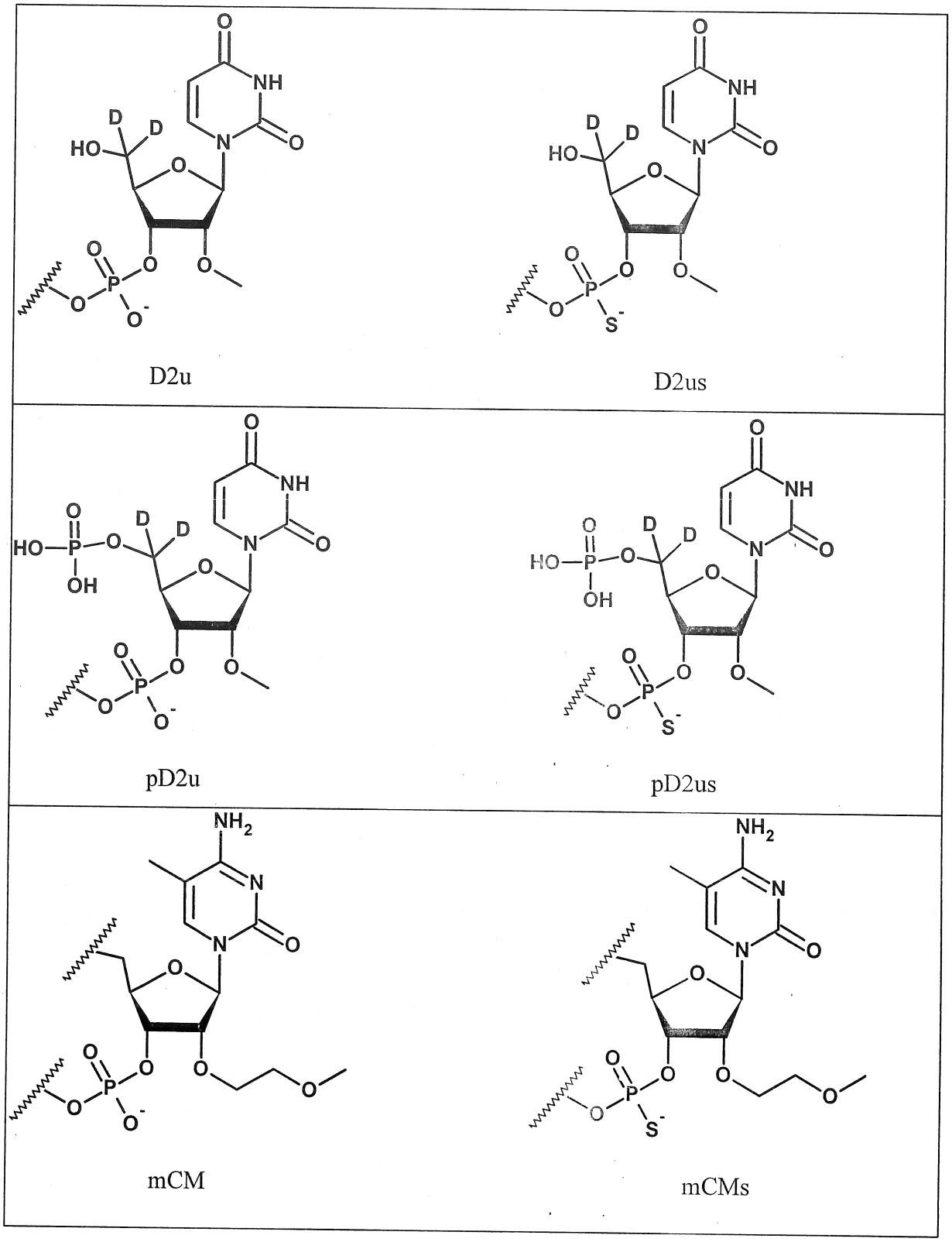
Trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liệt kê trong các bảng 2, 3, hoặc 4, cho dù được cải biến hoặc không được cải biến, có thể chứa (các) nhóm hướng đích hoặc (các) nhóm liên kết (chứa 3′ và/hoặc 5′. trình tự bất

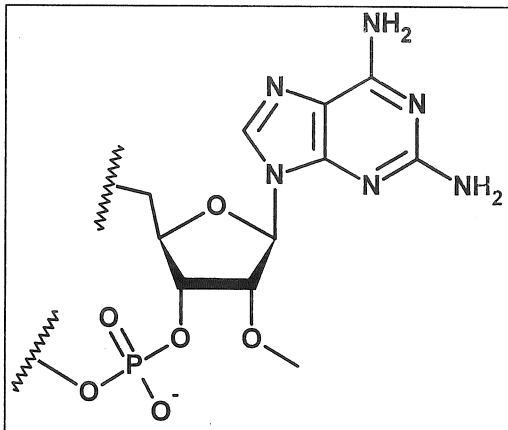
kỳ trong số các trình tự của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được liệt kê trong Bảng 3 hoặc 4, hoặc được bộc lộ theo cách khác trong bản mô tả này, mà chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′, theo cách khác có thể không chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′, hoặc có thể chứa nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết 3′ hoặc 5′ khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm được thể hiện trong Bảng 6. Phức kép bất kỳ trong số các phức kép của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 liệt kê trong Bảng 5, cho dù được cải biến hoặc không được cải biến, có thể còn bao gồm nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm 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 của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3.

Các ví dụ về nhóm hướng đích và nhóm liên kết được thể hiện trong Bảng 6. Bảng 4 bộc lộ một vài phương án của sợi có nghĩa của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có nhóm hướng đích hoặc nhóm liên kết được liên kết với đầu tận cùng 5′ hoặc 3′.

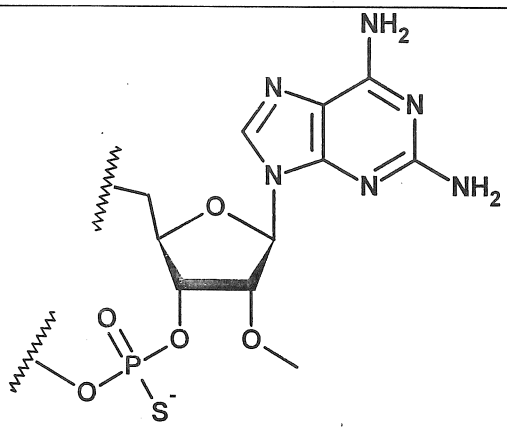
Bảng 6. Các cấu trúc thể hiện các nucleotit khác nhau đã được cải biến, các nhóm hướng đích và các nhóm liên kết

 vpdT	 5Me-Gf
 cPrpTM	 cPrpu
 cPrpus	 sp

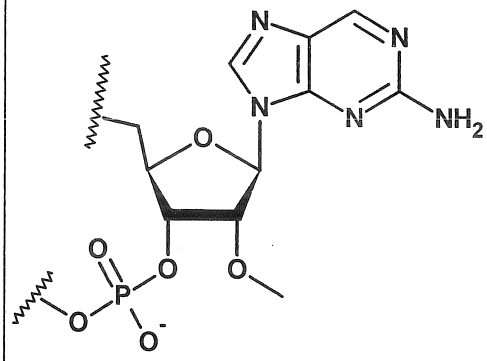

D2u
D2us
pD2u
pD2us
mCM
mCMs



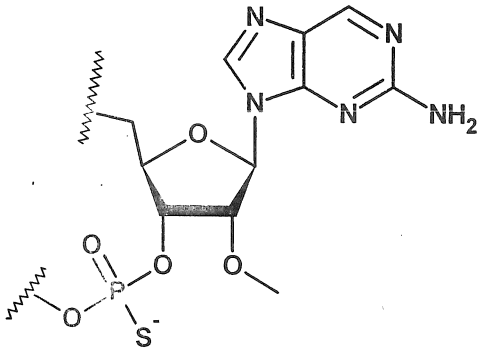
a_2N



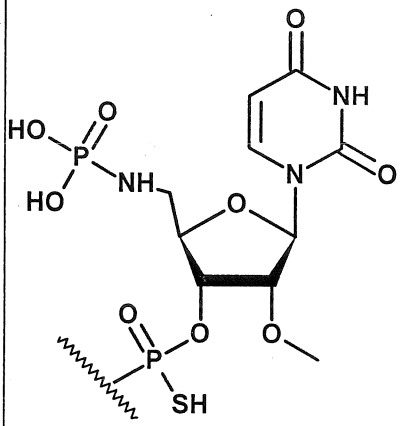
a_2Ns



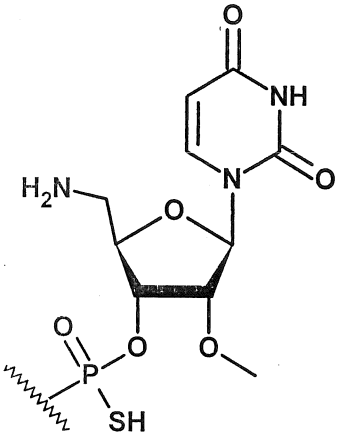
pu_2N



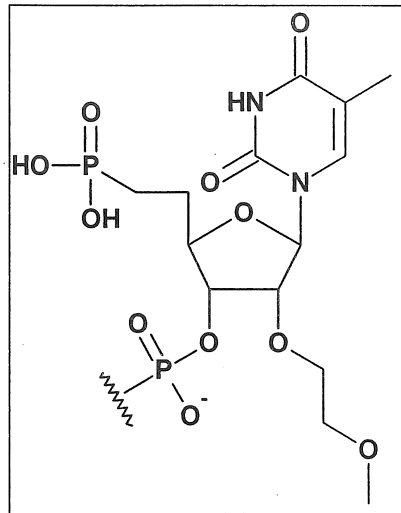
pu_2Ns



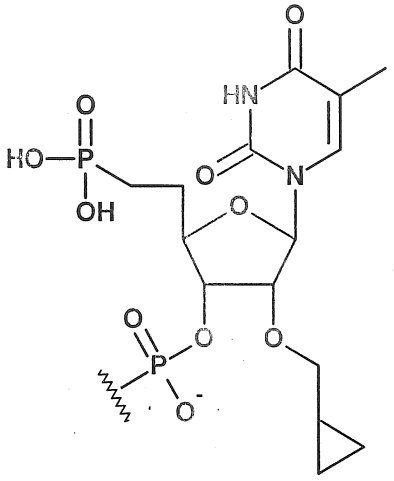
Npus



Nus



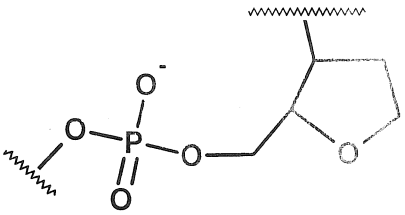
epTM



epTcPr

Khi được đặt ở vị trí bên trong oligonucleotit:

liên kết về phía đầu tận cùng 5' của oligonucleotit

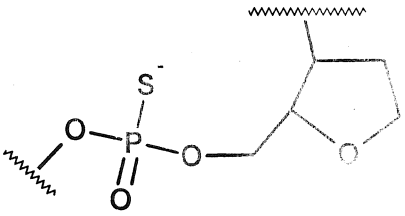


liên kết về phía đầu tận cùng 3' của oligonucleotit

(invAb)

Khi được đặt ở vị trí bên trong oligonucleotit:

liên kết về phía đầu tận cùng 5' của oligonucleotit

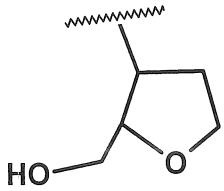


liên kết về phía đầu tận cùng 3' của oligonucleotit

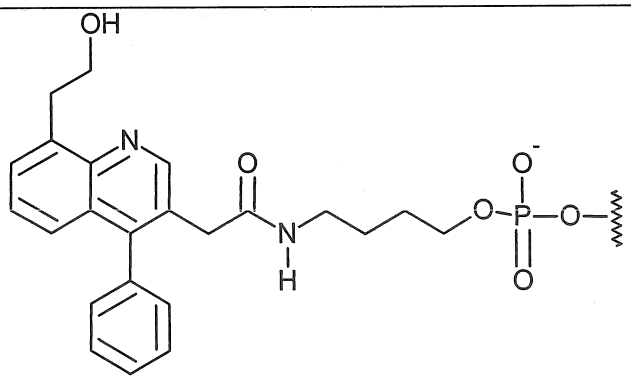
(invAb)s

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

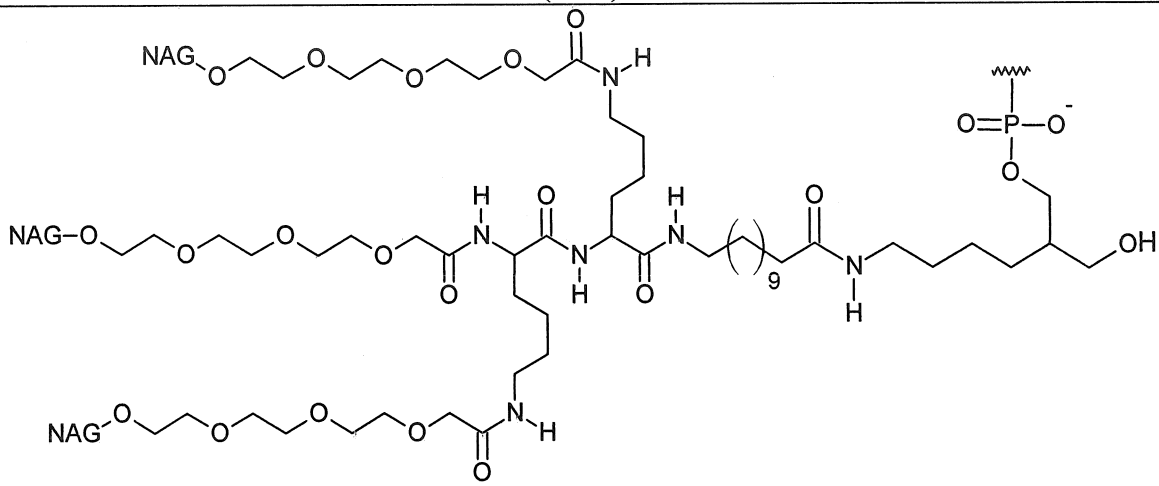
liên kết về phía đầu tận cùng 5' của oligonucleotit



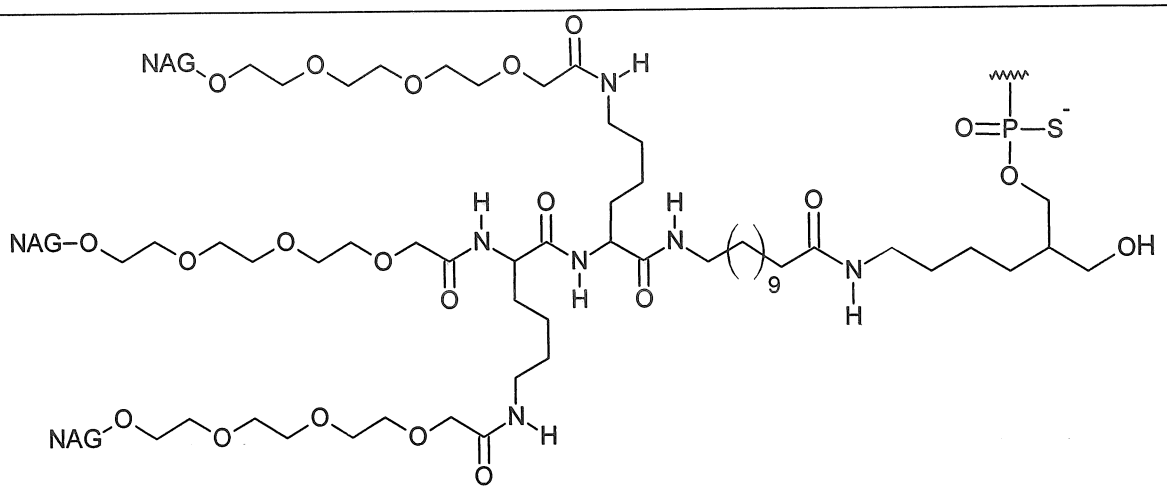
(invAb)



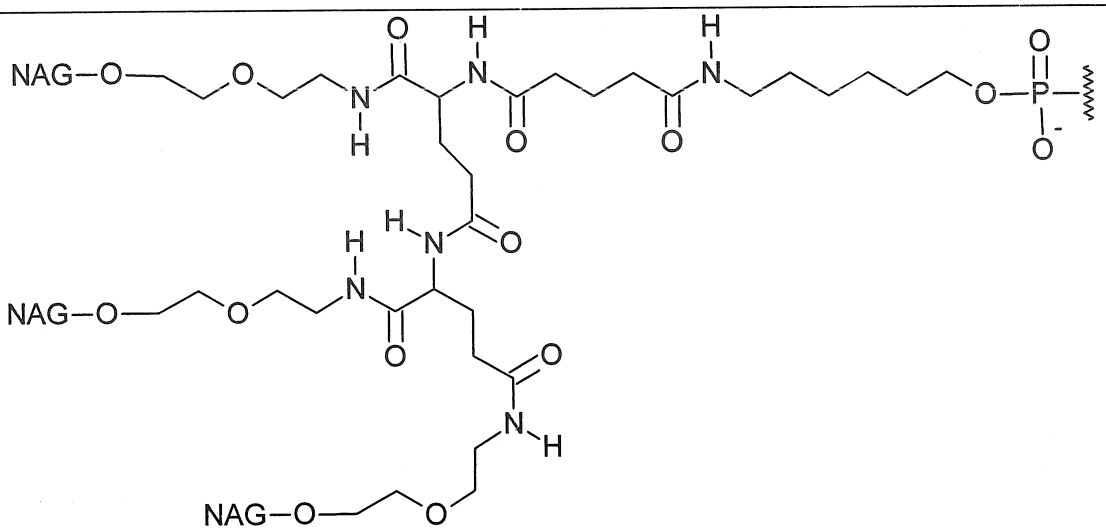
(PAZ)



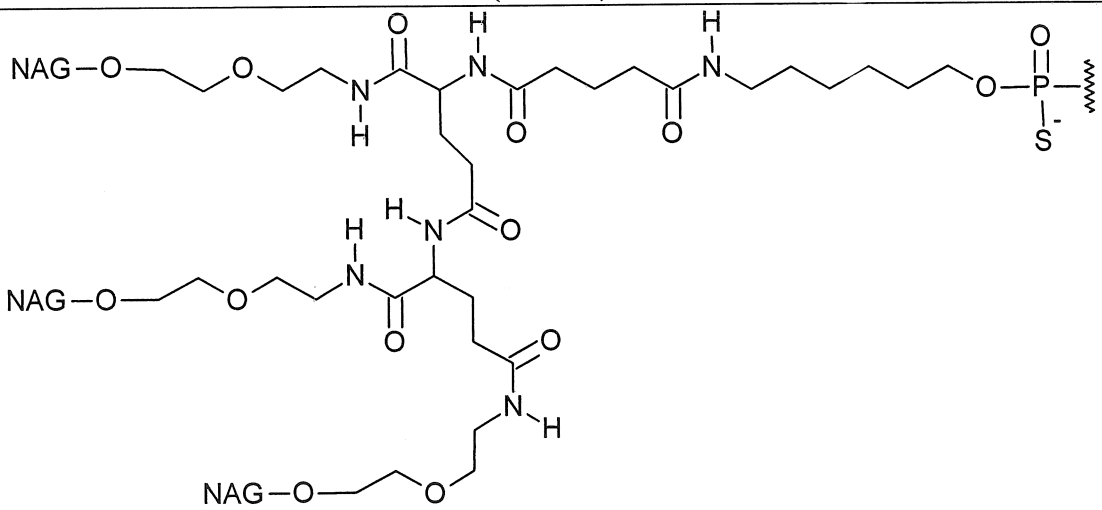
(NAG13)



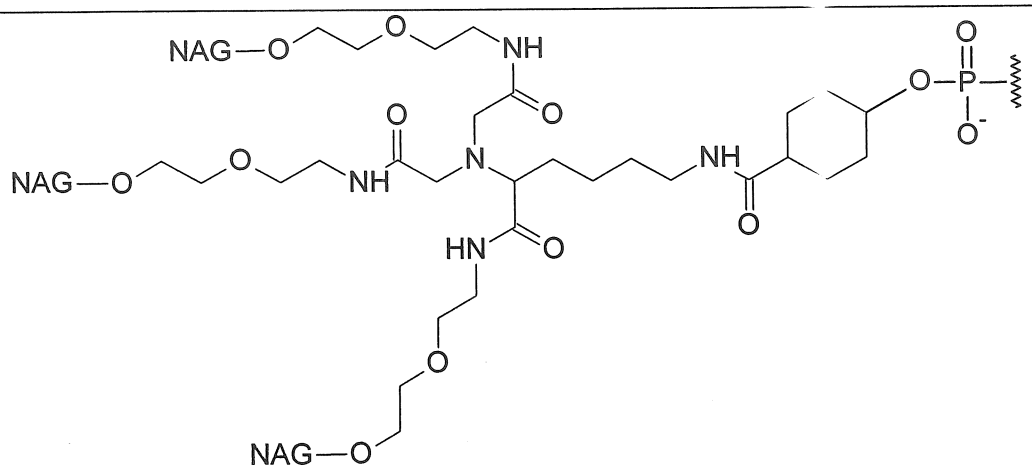
(NAG13)s



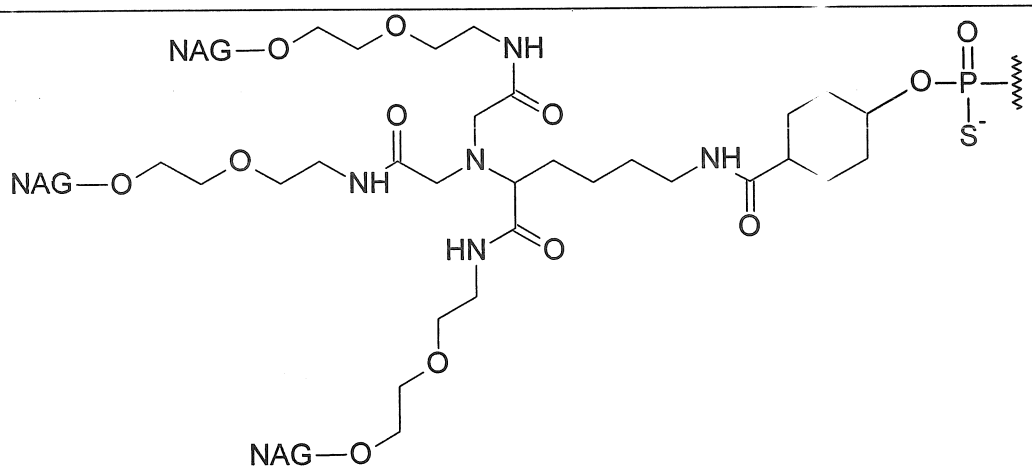
(NAG18)



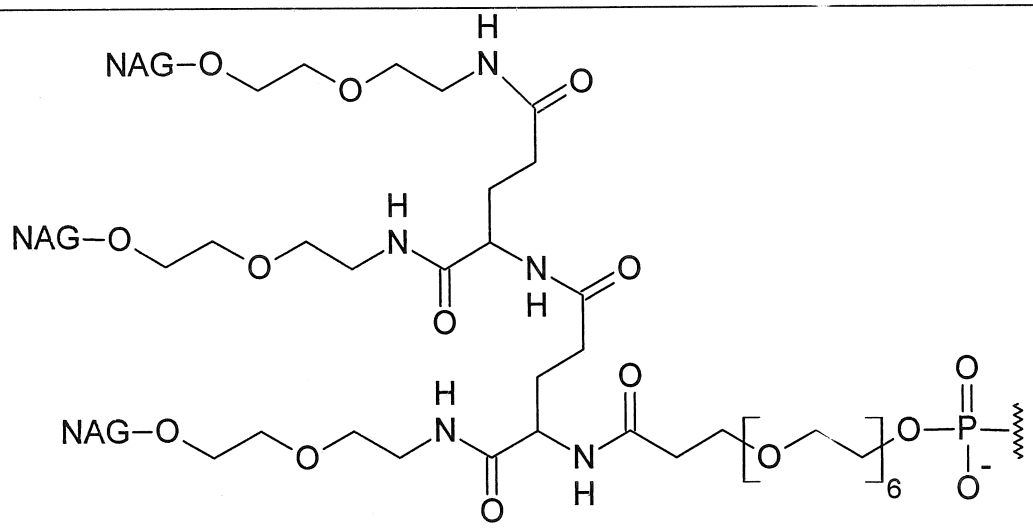
(NAG18)s



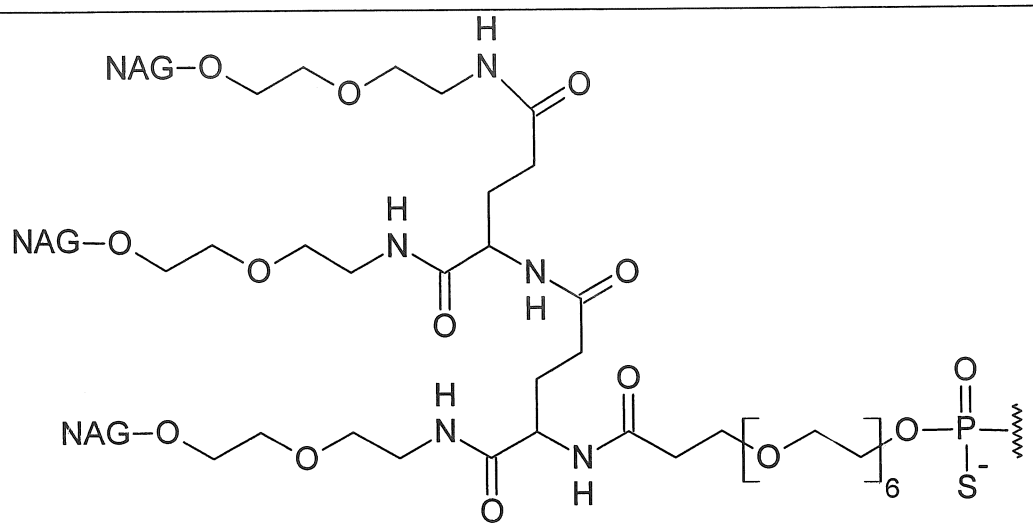
(NAG24)



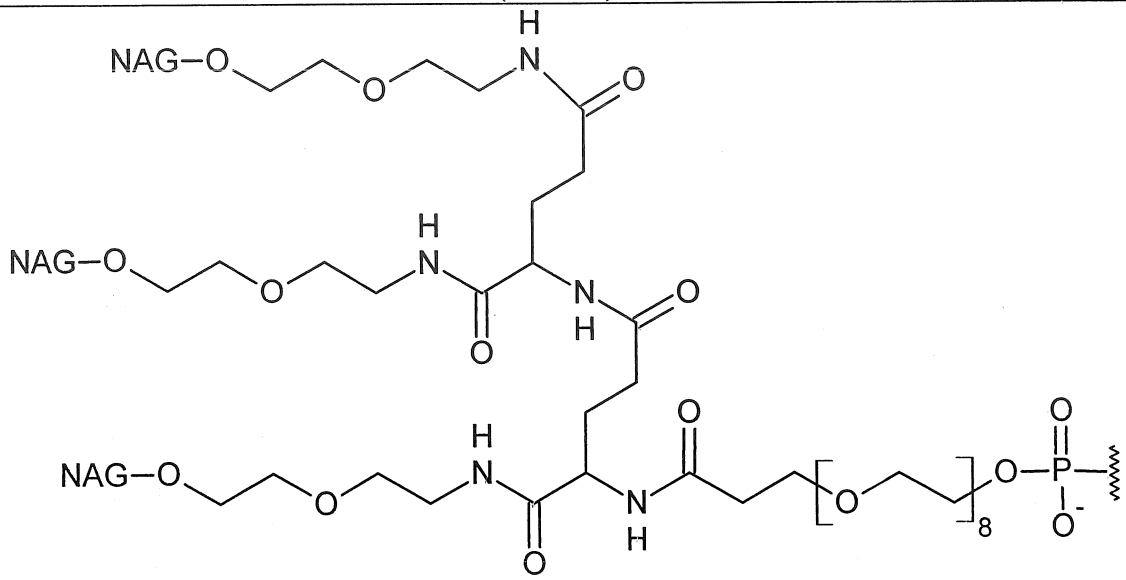
(NAG24)s



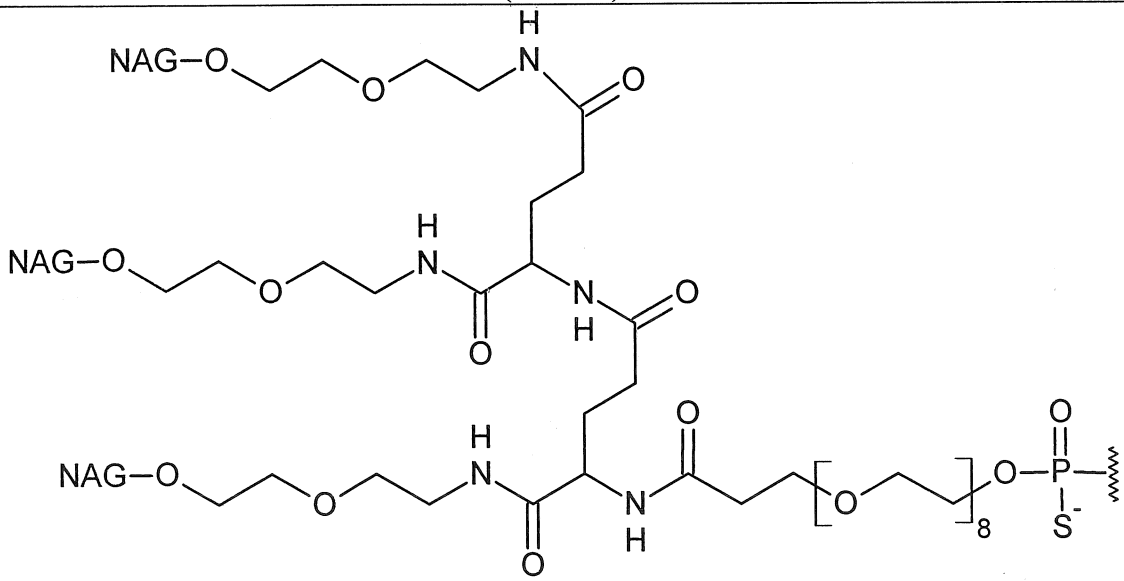
(NAG25)



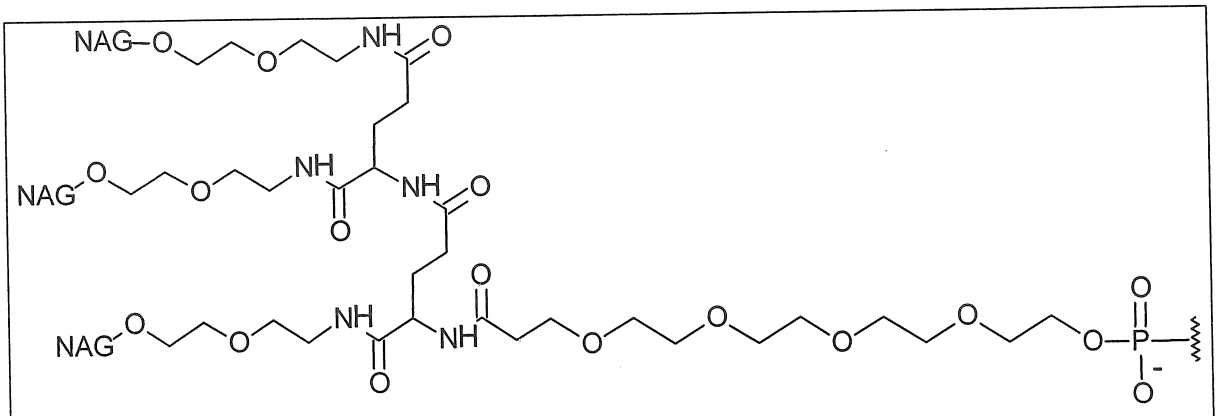
(NAG25)s



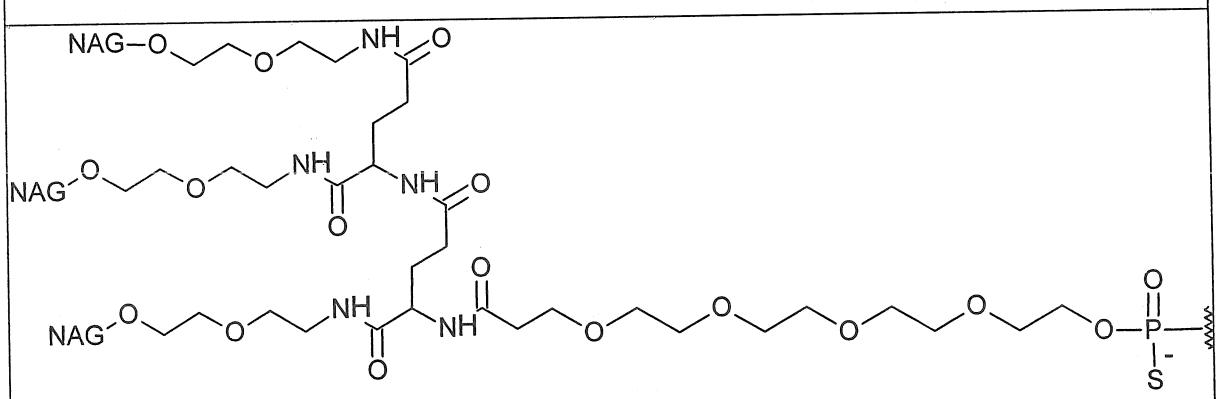
(NAG26)



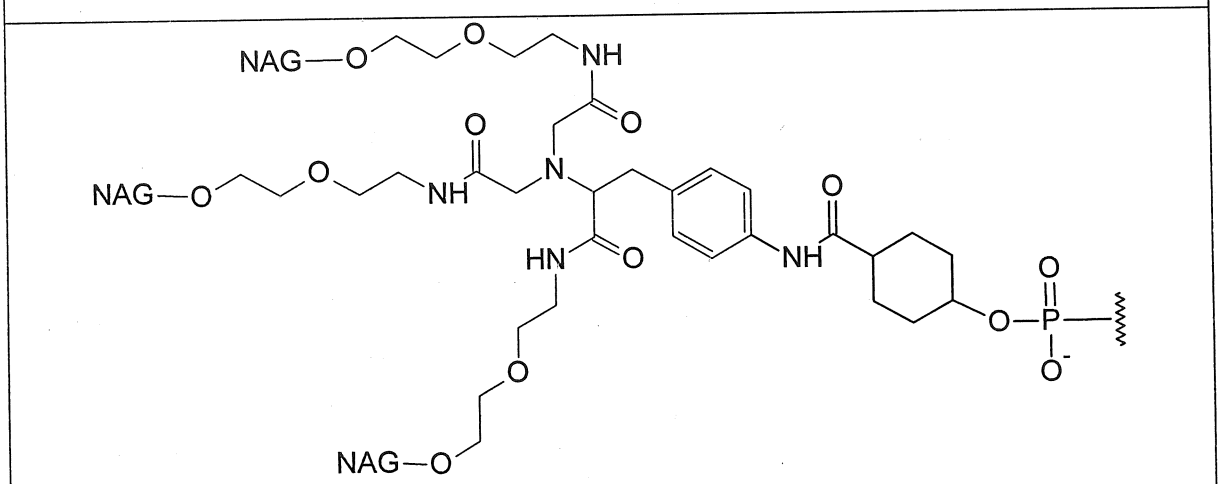
(NAG26)s



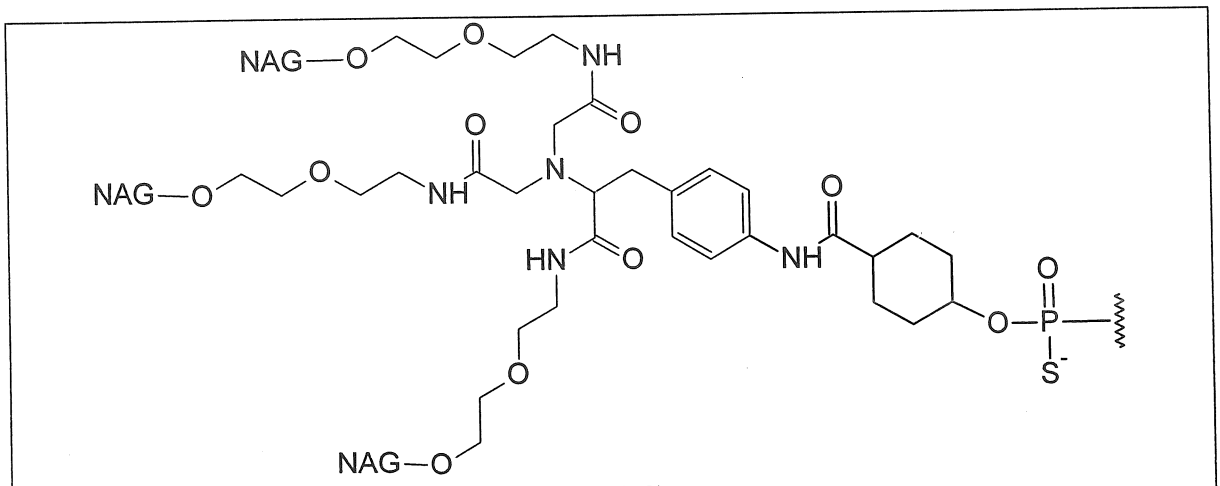
(NAG27)



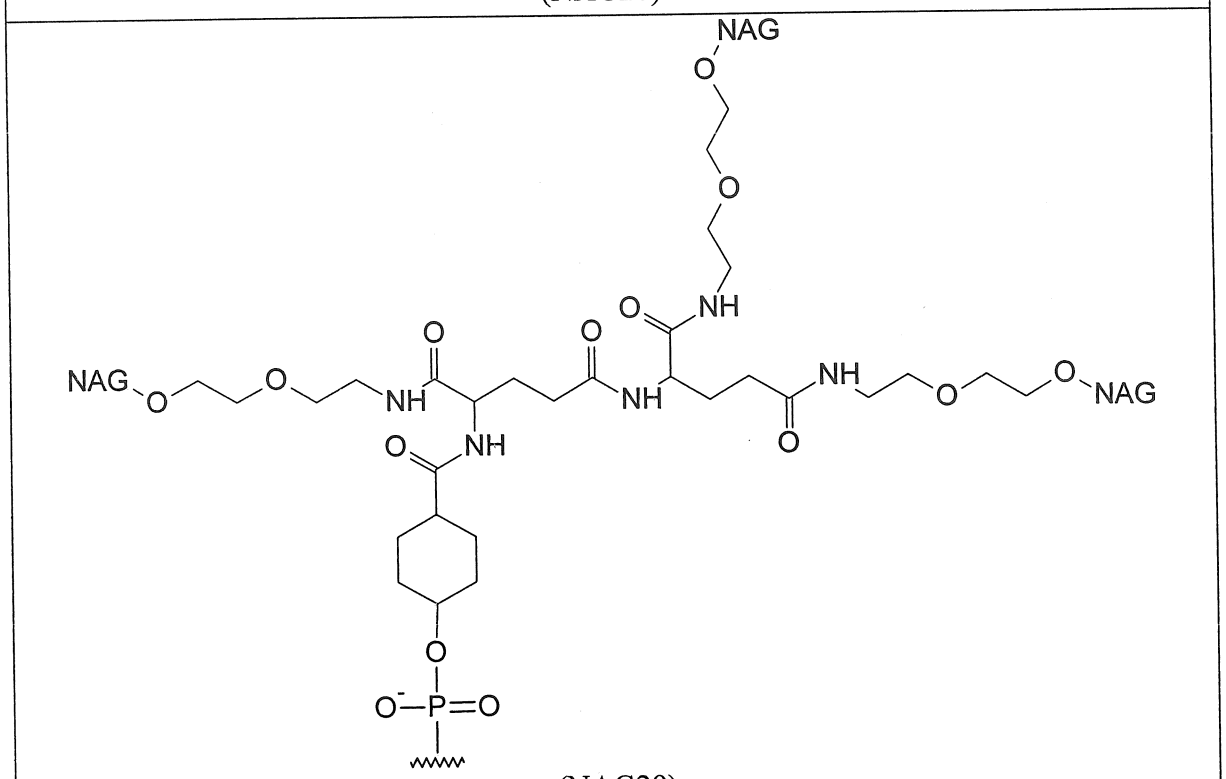
(NAG27)s



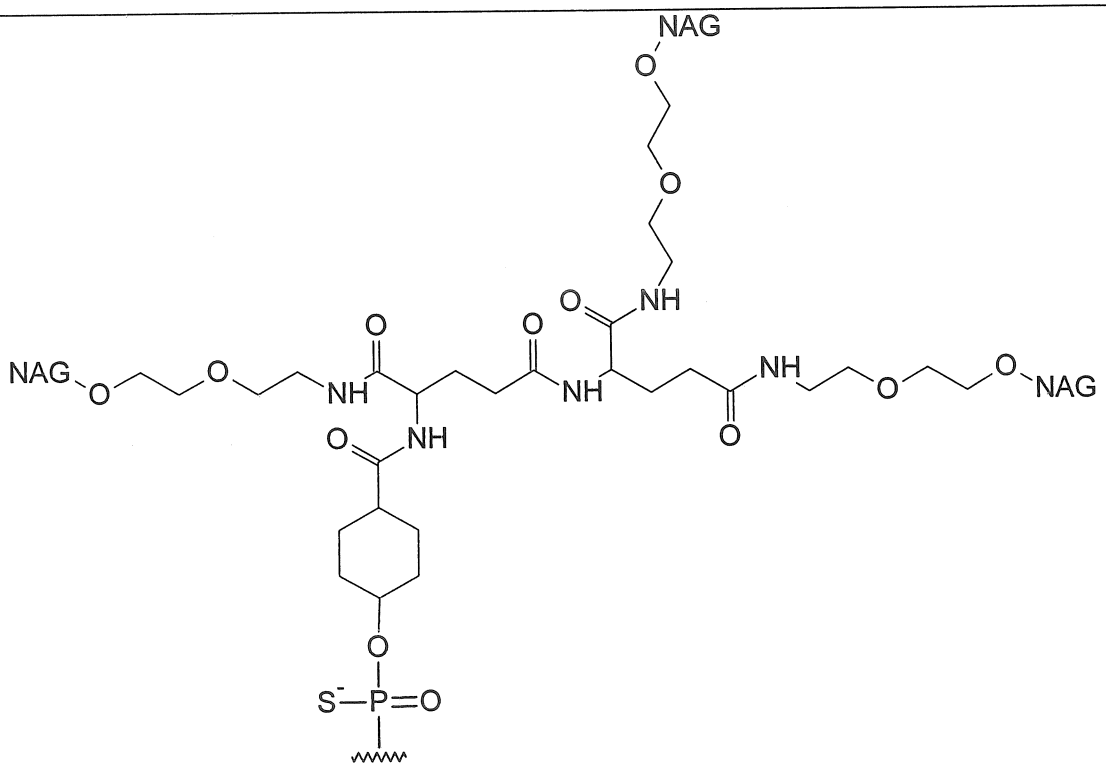
(NAG28)



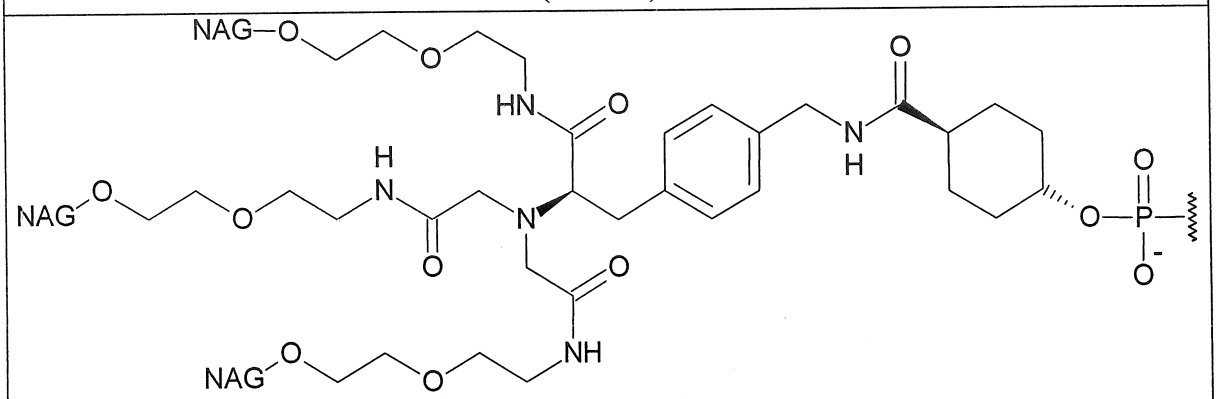
(NAG28)s



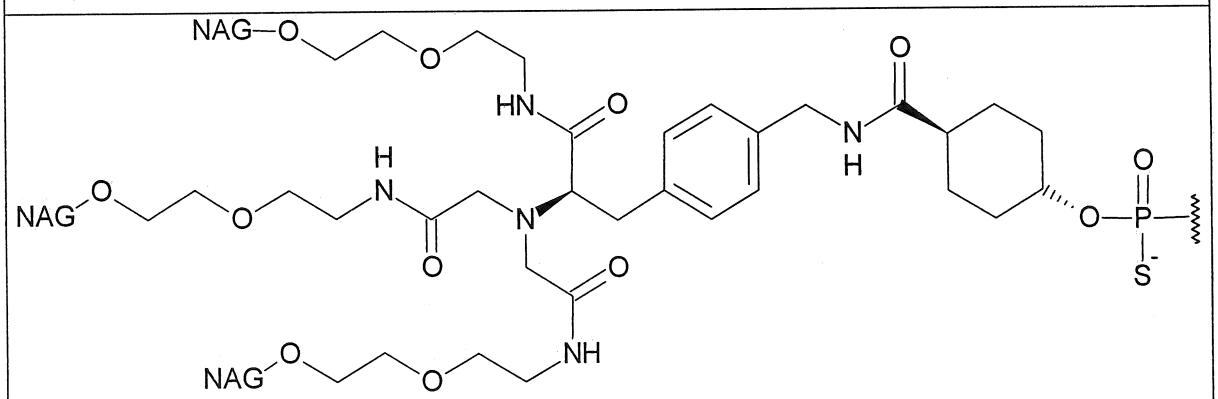
(NAG29)



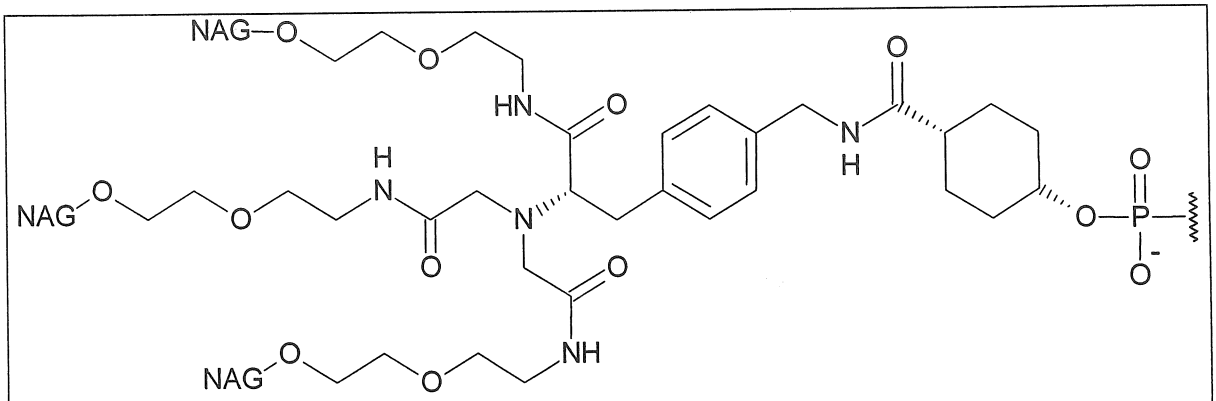
(NAG29)s



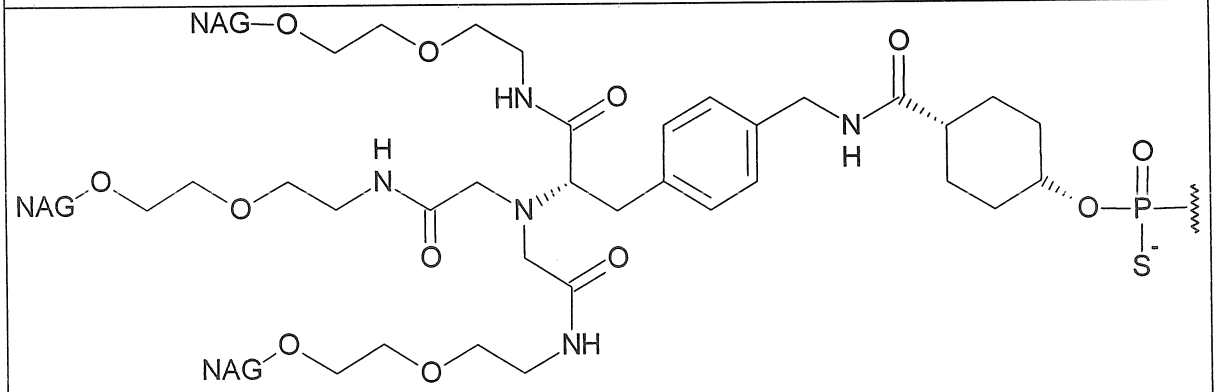
(NAG30)



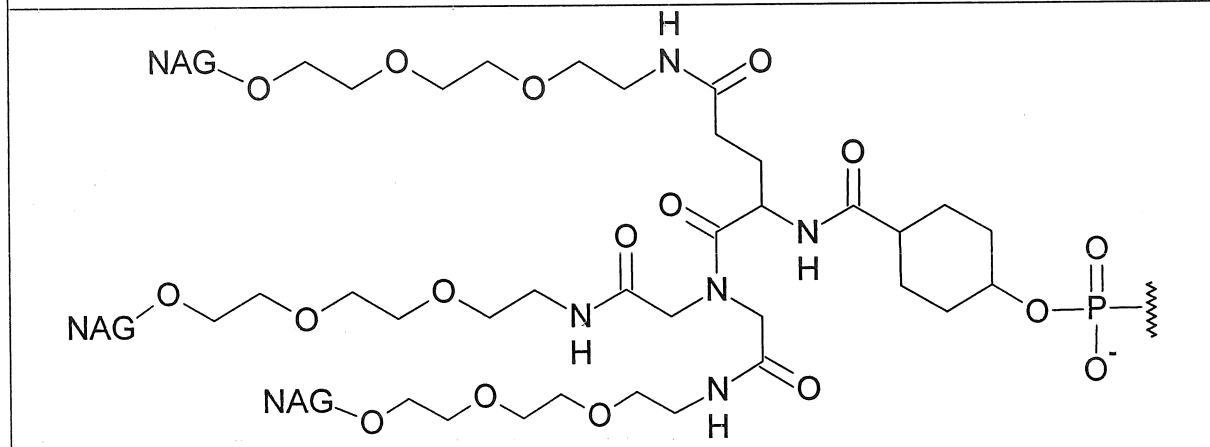
(NAG30)s



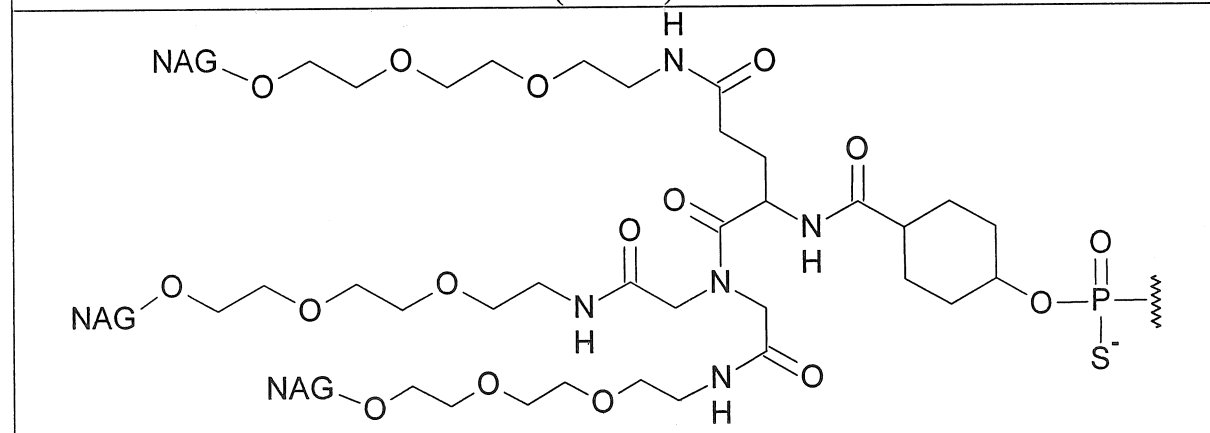
(NAG31)



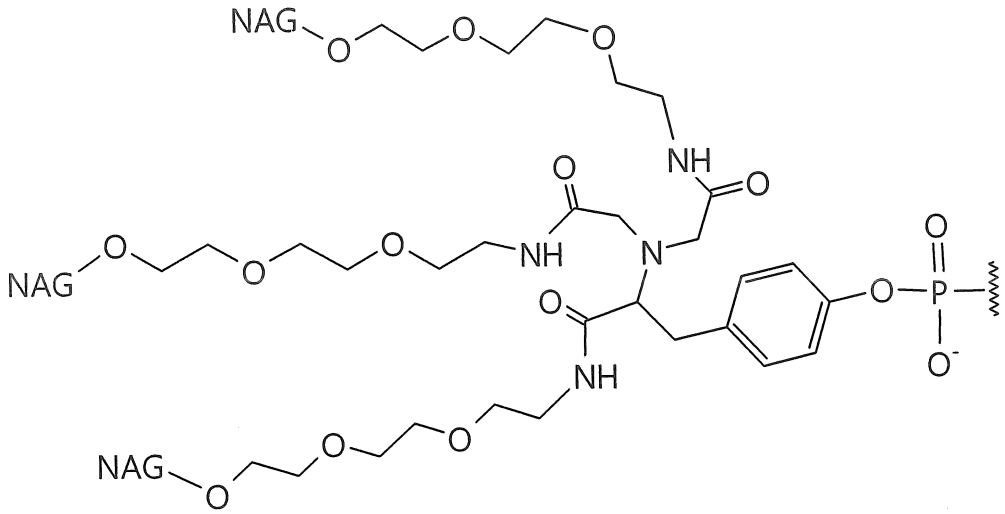
(NAG31)s



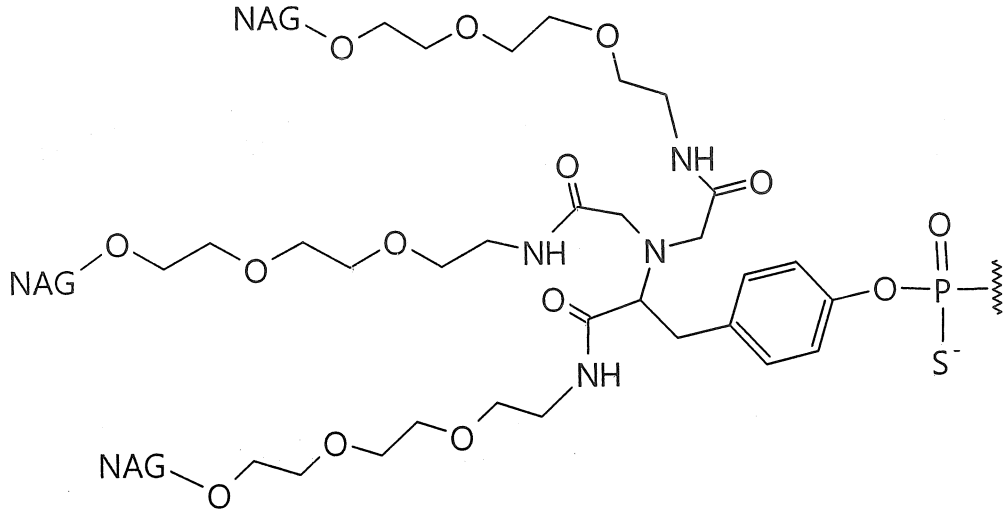
(NAG32)



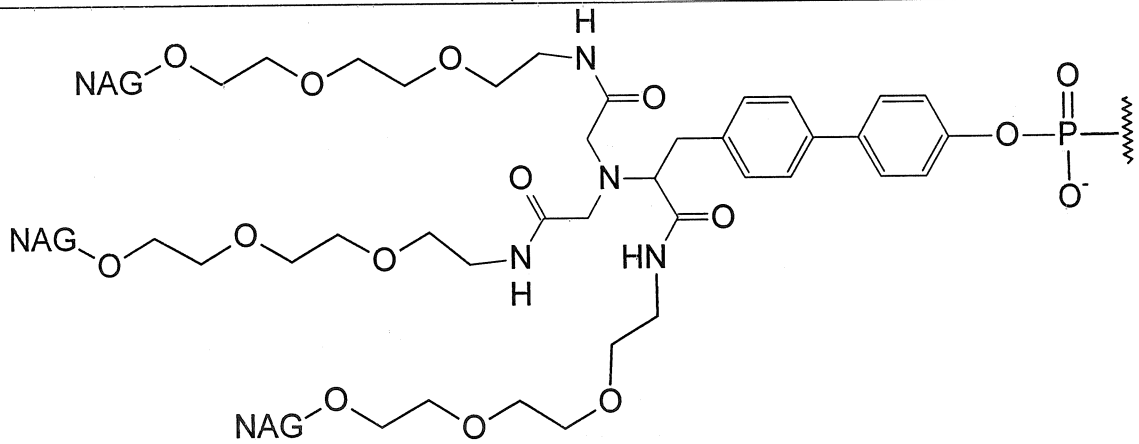
(NAG32)s



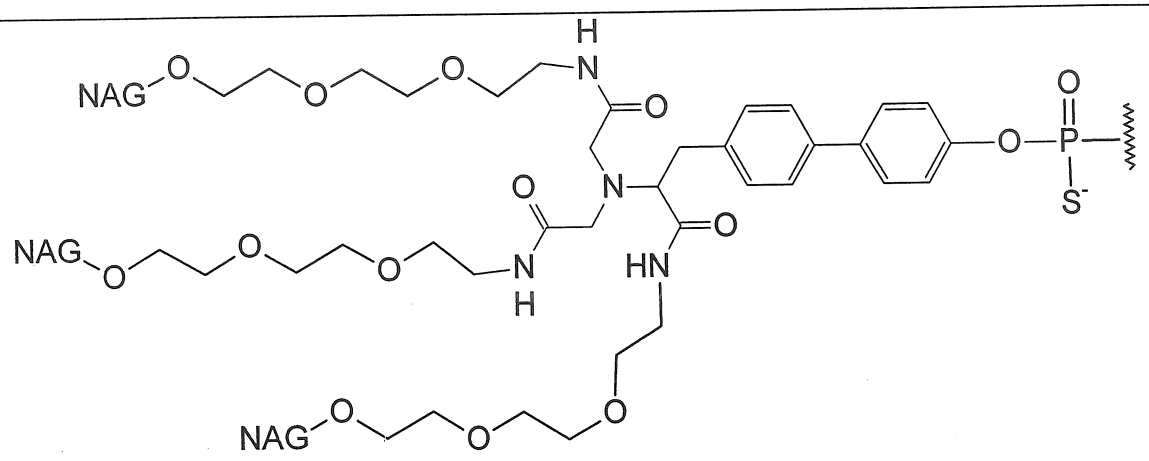
(NAG33)



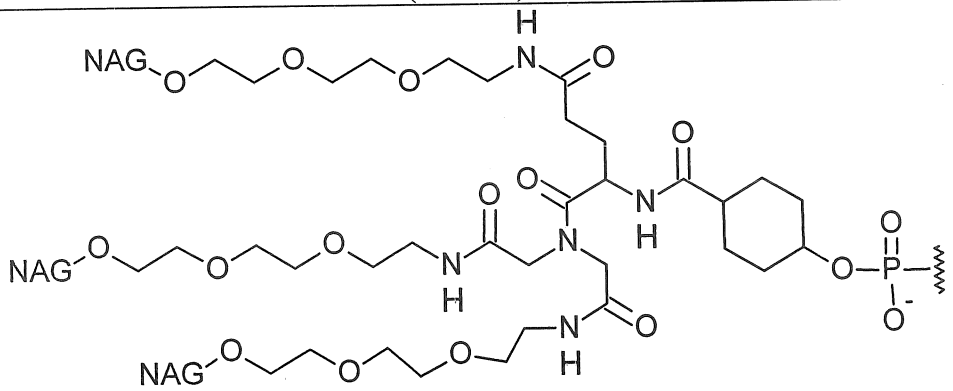
(NAG33)s



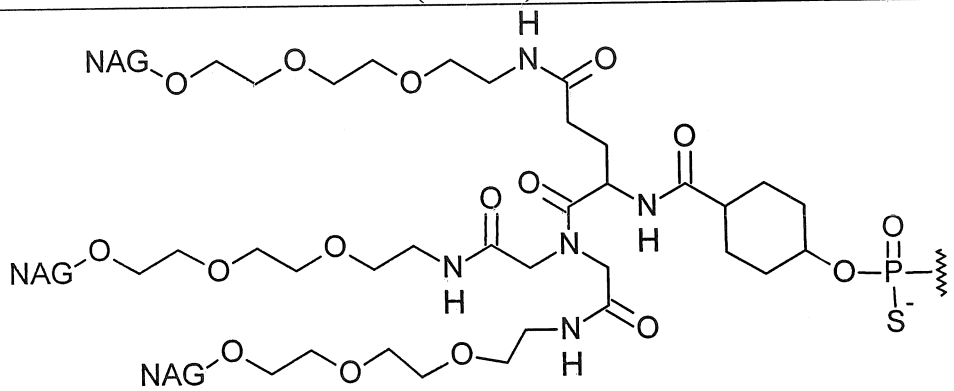
(NAG34)



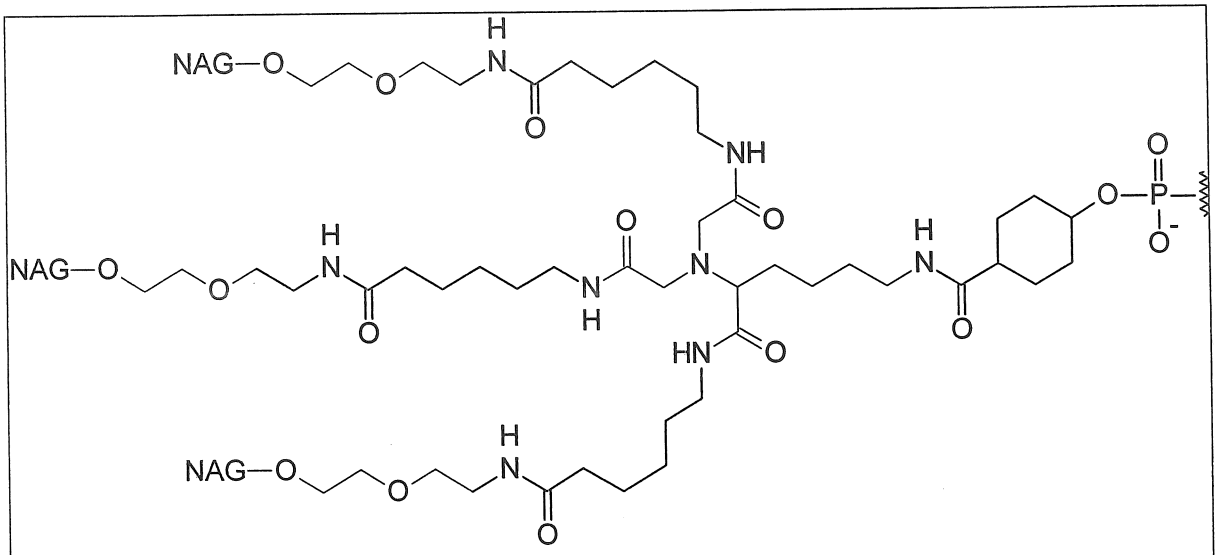
(NAG34)s



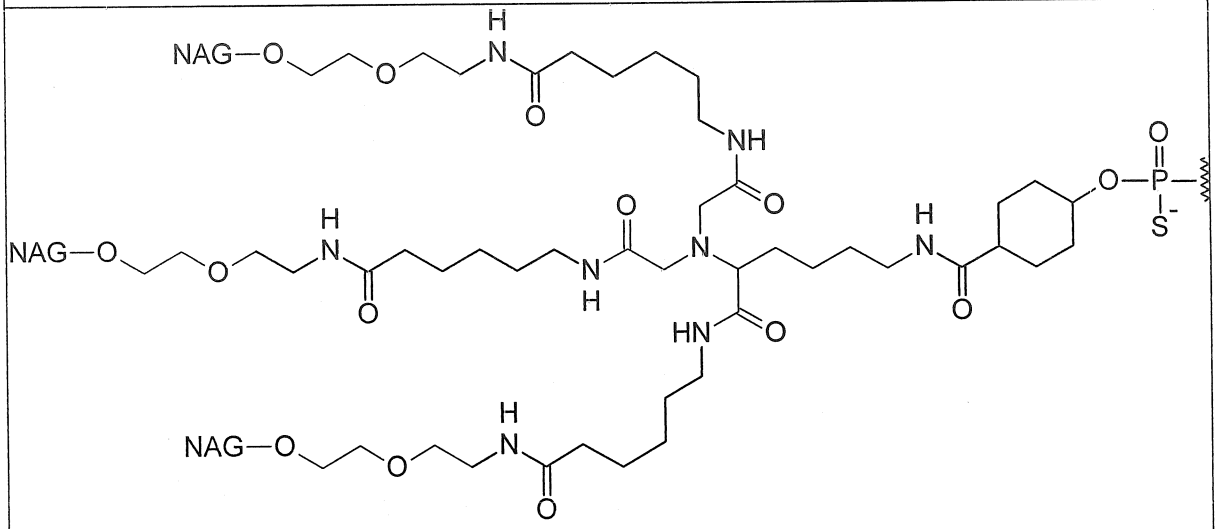
(NAG35)



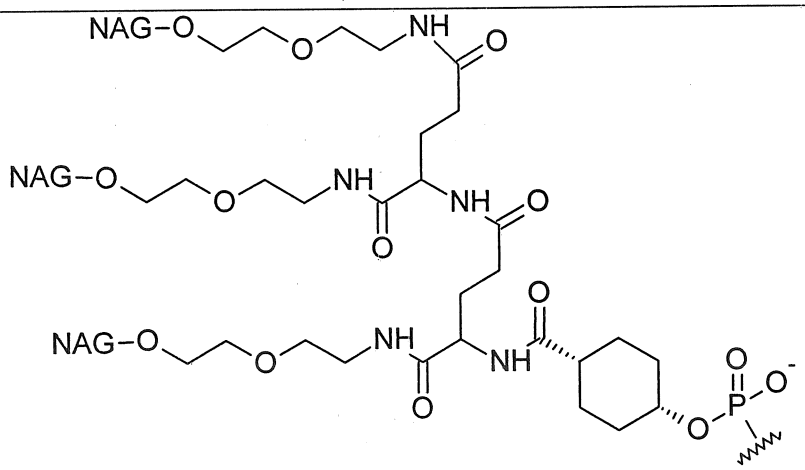
(NAG35)s



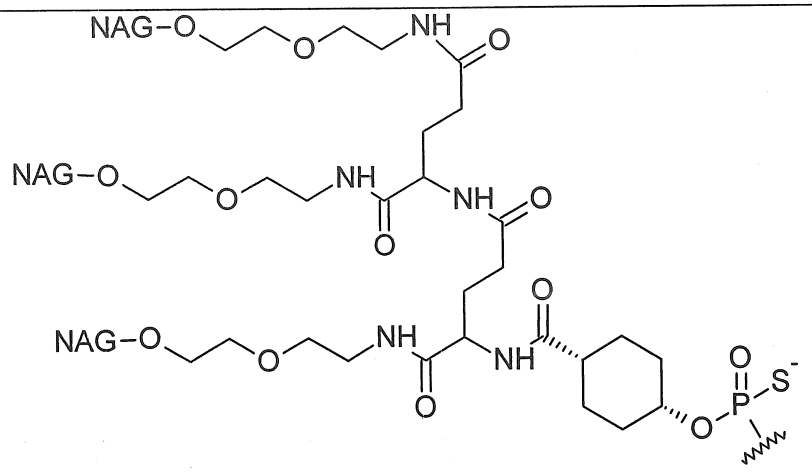
(NAG36)



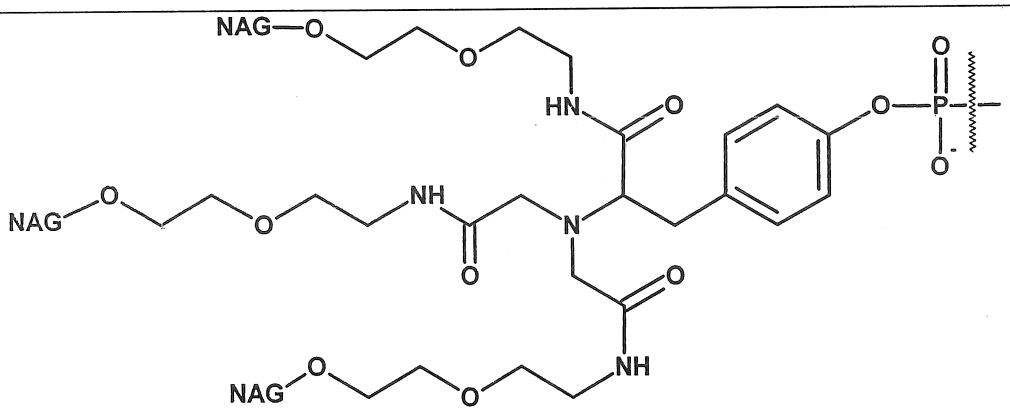
(NAG36)s



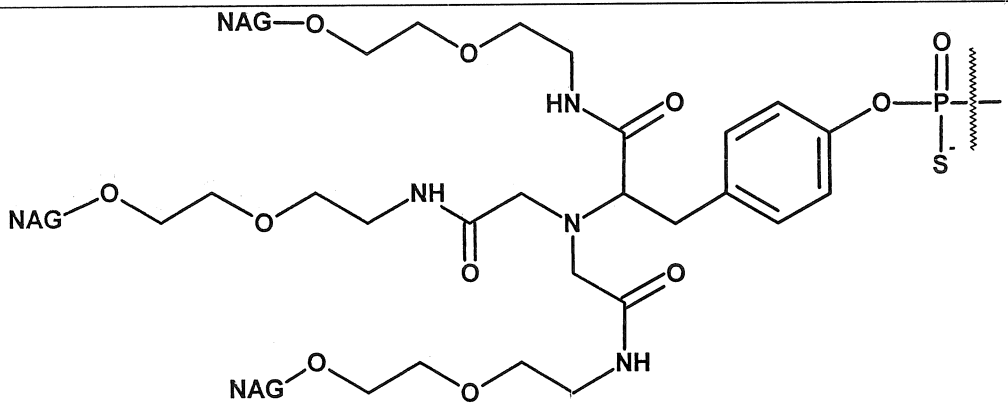
(NAG37)



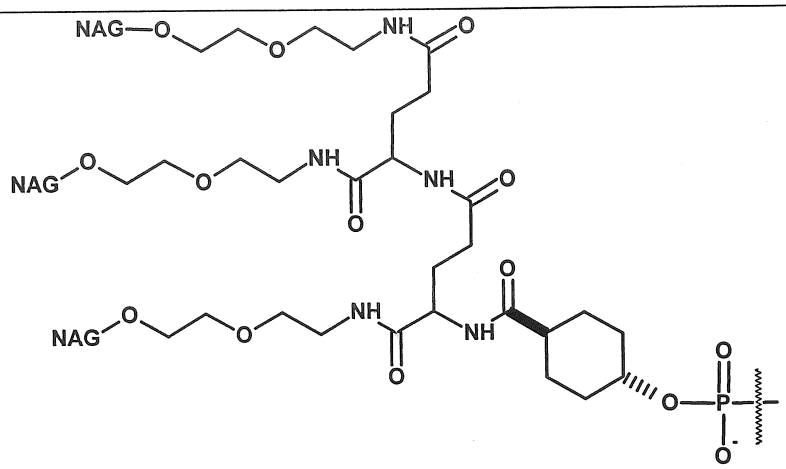
(NAG37)s



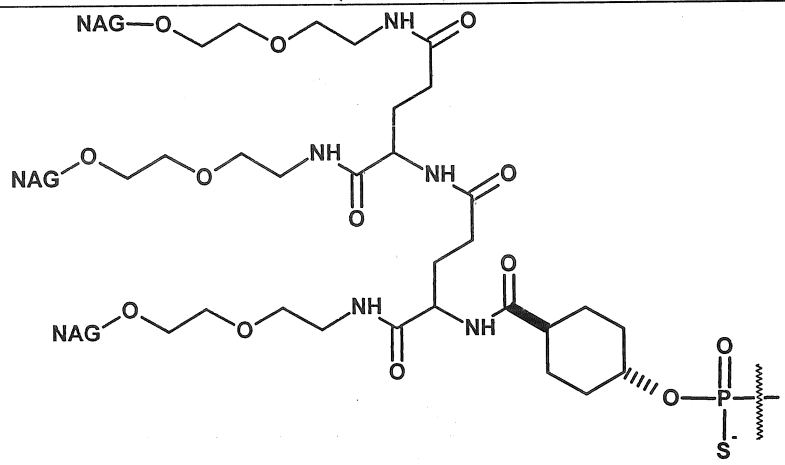
(NAG 38)



(NAG 38)s

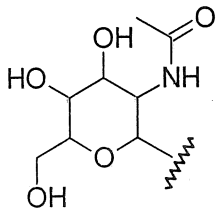


(NAG39)



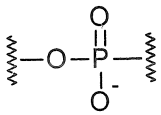
(NAG39)s

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 được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu là được gắn xét theo các cấu trúc nêu trên và nội dung bộc lộ của bản mô tả này. Ví dụ, theo một số phương án, NAG ở các cấu trúc trong Bảng 6 được thể hiện bởi cấu trúc dưới đây:

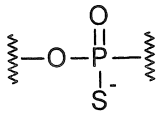


(N-axetyl-galactosamin).

Mỗi (NAGx) có thể được gắn vào tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 chỉ 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 hoạt tính 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 thước 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, lipit (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất dẫn xuất của cholesterol và cholesteryl), phần tử kích thước nano, polyme, liposom, mixen, DPC (ví dụ, xem: 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), hoặc các hệ phân phối khác sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm và chế phẩm

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sản xuất làm dược phẩm hoặc chế phẩm (trong bản mô tả này còn được gọi là "thuốc chữa bệnh"). Theo một số phương án, các dược phẩm bao gồm ít nhất là một tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. 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 mà sẽ được

hưởng lợi từ hiện tượng giảm nồng độ của ARN thông tin đích, hoặc ức chế sự biểu hiện của gen đích. Các dược phẩm có thể được dùng để điều trị đối tượng chịu nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng 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 của ANGPTL3 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 chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, 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 chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và các phương pháp mà 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 các tế bào, mô, cơ quan, hoặc đối tượng, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nêu trong bản mô tả này của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin của ANGPTL3 ở đối tượng. Theo một số phương án, đối tượng trước đó đã được xác định hoặc chẩn đoán là có sự điều biến tăng mang tính bệnh lý gen đích ở tế bào đích hoặc mô. Theo một số phương án, đối tượng trước đó đã được xác định hoặc chẩn đoán là có triglyxerit tăng (TG) và/hoặc nồng độ cholesterol tăng hoặc vài bệnh rối loạn mỡ máu khác. Theo một số phương án, đối tượng trước đó đã được chẩn đoán là mắc một hoặc nhiều bệnh tim mạch chuyển hóa như tăng triglyxerit trong máu, bệnh béo phì, chứng tăng mỡ máu, hội chứng chuyển hóa bất thường lipit và/hoặc cholesterol, chứng xơ vữa động mạch, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng tăng cholesterol trong máu di truyền đồng hợp tử và dị hợp tử, tăng cholesterol trong máu kháng statin và các rối loạn và các bệnh khác liên quan đến chuyển hóa. Theo một số phương án, đối tượng đã mắc các triệu chứng liên quan đến một hoặc nhiều bệnh tim mạch chuyển hóa mà liên quan đến hoặc gây ra bởi nồng độ TG cao hoặc tăng, nồng độ cholesterol cao hoặc tăng, hoặc chứng gan nhiễm mỡ.

Theo một số phương án, các dược phẩm mà được bộc lộ bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được dùng để điều trị bệnh hoặc quản lý các biểu hiện lâm sàng liên quan

đến nồng độ TG tăng, nồng độ cholesterol tăng, chứng gan nhiễm mỡ, và/hoặc sự biểu hiện quá mức của ARN thông tin của ANGPTL3 ở đối tượng. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu để trị bệnh (kể cả nhằm mục đích dự phòng) của một hoặc nhiều dược phẩm được dùng cho đối tượng có nhu cầu điều trị. Theo một số phương án, việc dùng tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ có thể được dùng làm giảm số lượng, mức độ nghiêm trọng, và/hoặc tần suất của các triệu chứng bệnh ở đối tượng.

Các dược phẩm được bộc lộ mà chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin của ANGPTL3. Theo một số phương án, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều dược phẩm mà chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 bằng cách đó điều trị triệu chứng này. Theo các phương án khác, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để phòng bệnh của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, nhờ đó phòng ngừa hoặc việc ức chế ít nhất là một triệu chứng.

Đường dùng là lộ trình mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 phun lên việc dùng các dược phẩm theo sáng chế. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ trong chế phẩm đã được thiết kế cho đường dùng thích hợp cụ thể. Do đó, các dược phẩm mà 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 mà 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 của ANGPTL3 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 dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ, việc phân phối có thể là phân phối tại chỗ, (ví dụ, tiêm trực tiếp, cấy dưới da, hoặc dùng khu trú), dùng qua đường nội hấp, hoặc dưới da, dùng qua

đường tĩnh mạch, trong khoang màng bụng, hoặc ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong sọ (ví dụ, trong não thất, trong nhu mô và nội tủy mạc), tiêm bắp, qua da, đường khí (sol khí), qua đường mũi, qua đường miệng, qua đường trực tràng, hoặc khu trú (bao gồm đặt trong má và dưới lưỡi). Theo các phương án nhất định, các dược phẩm được dùng bằng cách tiêm hoặc truyền dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các dược phẩm theo sáng chế được sản xuất để dùng cho đối tượng.

Các thuật ngữ dược phẩm hoặc thuốc chữa bệnh được dùng trong bản mô tả này bao gồm lượng hữu hiệu về mặt dược lý của ít nhất là một trong số các hợp chất trị liệu được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các tá dược dược dụng (các tá dược) là các chất ngoài thành phần dược chất (API, sản phẩm trị bệnh, ví dụ, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3) mà được đưa một cách chủ ý vào hệ phân phối thuốc. Các tá dược không thể hiện hoặc không nhằm thể hiện tác dụng điều trị bệnh ở liều lượng dự định. Các tá dược có thể có tác động a) hỗ trợ trong 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 ở bệnh nhân của API, c) trợ giúp trong việc xác định sản phẩm, và/hoặc d) nâng cao phần đóng góp bất kỳ của mức 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 chất trơ hoặc là không là chất trơ.

Các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất gia tăng mức độ 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 tạo ẩm, 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 của thể phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Trong nhiều trường hợp, có thể tốt hơn nếu bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, các loại đường, các rượu đa chức như manitol, sorbitol và natri clorua trong chế phẩm này. Tác dụng hấp thụ kéo dài của các chế phẩm tiêm truyền có thể đạt được bằng cách bao gồm 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 điều 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 các thành phần nêu trên. Trong trường hợp của bột vô trùng để bào chế dung dịch vô trùng để tiêm truyền, các phương pháp điều chế bao gồm việc sấy khô trong chân không và sấy 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.

Các chế phẩm thích hợp để dùng trong động mạch 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 hạt mỡ hoặc các hệ polyme dễ bị vi sinh vật phân hủy cũng có thể được sử dụng để trình bày thuốc nhằm để dùng trong động mạch và dùng cho mắt.

Các hoạt chất có thể được điều chế với các chất mang mà sẽ bảo vệ hợp chất này chống lại sự thải loại nhanh ra khỏi cơ thể, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, kể cả các hệ cấy dưới da và các hệ phân phối đã được bao vi nang. Các polyme dễ bị vi sinh vật phân hủy,

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. Các phương pháp để sản xuất các chế phẩm này là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các loại huyền phù thể hạt mỡ cũng có thể được dùng làm chất mang dược dụng. Chúng có thể được điều chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,522,811.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 có thể được bảo chế thành chế phẩm ở dạng đơn vị liều lượng để dễ dùng và đồng nhất về liều lượng. Thuật ngữ dạng đơn vị liều lượng được dùng để 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 trong bản mô tả này 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 mà thường được tìm thấy ở các dược phẩm. Các thành phần bổ sung này 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 chống viêm (ví dụ, axetaminophen, NSAID, điphenhydramin, 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 xác định theo sáng chế 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 tác nhân ARN can thiệp để tạo ra tác dụng dược lý, trị liệu, hoặc phòng ngừa.

Theo một số phương án, các phương pháp mà được bộc lộ trong bản mô tả này còn bao gồm bước dùng chất điều trị hoặc cách điều trị thứ hai ngoài việc dùng tác nhân ARN can thiệp mà được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai là tác nhân ARN can thiệp khác của ANGPTL3 (ví dụ, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà hướng đích đến trình tự khác ở đích ANGPTL3). Theo các phương án khác, chất trị bệnh thứ hai có thể là thuốc phân tử nhỏ, kháng thể, đoạn kháng thể, hoặc aptame.

Nói chung, lượng hữu hiệu của hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng/ngày, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,25 đến 5mg/kg thể trọng mỗi liều. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4mg/kg thể trọng mỗi liều. Lượng được dùng có thể sẽ còn 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, chế phẩm 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 mức đồng độ trên để nhanh chóng đạt được nồng độ mong muốn trong máu hoặc ở mô, hoặc liều lượng ban đầu có thể thấp hơn mức tối ưu.

Để điều trị bệnh hoặc để tạo ra thuốc hoặc dược phẩm để điều trị bệnh, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ, khi được bổ sung vào các tá dược hoặc các chất phụ trợ dược dụng, có thể được bao gói vào kit, vật chứa, gói, hoặc dụng cụ phân tán. Các dược phẩm theo sáng chế 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 của ANGPTL3 mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị đối tượng (ví dụ, người hoặc các động vật khác có vú) có bệnh hoặc rối loạn mà sẽ được hưởng lợi từ việc dùng tác nhân ARN can thiệp. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp mà 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 làm giảm và/hoặc ức chế sự biểu hiện của ARN thông tin của ANGPTL3 và/hoặc nồng độ protein ANGPTL3, ví dụ, đối tượng mà đã được chẩn đoán mắc chứng tăng triglyxerit trong máu, bệnh béo phì, chứng tăng mỡ máu, hội chứng chuyển hóa bất thường lipit và/hoặc cholesterol, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng tăng cholesterol

trong máu di truyền đồng hợp tử và dị hợp tử, tăng cholesterol trong máu kháng statin và các rối loạn và các bệnh khác liên quan đến chuyển hóa.

Theo một số phương án, đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Việc điều trị đối tượng có thể bao gồm điều trị nhằm mục đích chữa bệnh và/hoặc điều trị nhằm mục đích phòng bệnh. Đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này. Đối tượng có thể là người, bệnh nhân, hoặc bệnh nhân là người. Đối tượng có thể là người lớn, thanh niên, trẻ nhỏ, hoặc trẻ sơ sinh. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho người hoặc động vật.

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 ANGPTL3, hoặc mắc bệnh hoặc rối loạn mà gián tiếp ít nhất là một phần do sự biểu hiện gen ANGPTL3 gây ra. Theo một số phương án, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được dùng để điều trị hoặc quản lý biểu hiện lâm sàng của đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến ANGPTL3. Đối tượng được dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc các chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 theo sáng chế. Theo một số phương án, các phương pháp mà được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm việc dùng chế phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 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 để phòng bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ, nhờ đó điều trị bệnh đối tượng bằng cách phòng ngừa hoặc ức chế ít nhất là một triệu chứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế bộc lộ các phương pháp để điều trị các bệnh, các rối loạn, các tình trạng, hoặc trạng thái bệnh lý mà gián tiếp ít nhất là một phần do sự biểu hiện gen ANGPTL3 gây ra, ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, trong đó các phương pháp bao gồm việc cho bệnh nhân dùng tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, mức độ biểu hiện gen và/hoặc nồng độ ARN thông tin của gen ANGPTL3 ở đối tượng mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được bộc lộ được dùng được làm giảm ít nhất là khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Mức độ biểu hiện gen và/hoặc nồng độ 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 của ANGPTL3 ở đối tượng mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã bộc lộ được dùng 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 hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Nồng độ protein ở đối tượng có thể được giảm ở tế bào, nhóm tế bào, mô, máu, và/hoặc chất lưu khác của đối tượng.

Theo một số phương án, nồng độ triglyxerit (TG) ở đối tượng mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã bộc lộ được dùng được làm giảm ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Nồng độ TG ở đối tượng có thể được giảm ở tế bào, nhóm tế bào, mô, máu, và/hoặc chất lưu khác của đối tượng.

Theo một số phương án, tổng nồng độ cholesterol ở đối tượng mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã bộc lộ được dùng được làm giảm ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Theo một số phương án, nồng độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở đối tượng mà tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã bộc lộ được dùng được làm giảm ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc mạnh hơn 99% so với đối tượng trước khi được dùng tác nhân ARN

can thiệp của ANGPTL3 hoặc so với đối tượng không nhận tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3. Tổng nồng độ cholesterol và/hoặc nồng độ cholesterol LDL ở đối tượng có thể được giảm ở tế bào, nhóm tế bào, mô, máu, và/hoặc chất lưu khác của đối tượng.

Mức giảm nồng độ của ARN thông tin của ANGPTL3, nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ TG, nồng độ cholesterol và nồng độ cholesterol LDL có thể được đánh giá theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như được dùng trong bản mô tả này, mức giảm hoặc sụt nồng độ của ARN thông tin của ANGPTL3 và/hoặc nồng độ protein được gọi chung trong bản mô tả này là giảm hoặc sụt ANGPTL3 hoặc ức chế hoặc giảm mức độ biểu hiện của ANGPTL3. 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 ANGPTL3.

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

Tế bào, mô, cơ quan và sinh vật không phải là người mà bao gồm ít nhất là một trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được bộc lộ trong bản mô tả này được dự tính đến theo sáng chế này. Tế bào, mô, cơ quan, hoặc sinh vật không phải là người được tạo ra bằng cách phân phối tác nhân ARN can thiệp đến tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật không phải là người.

Các phương án và đối tượng được bộc lộ sẽ được minh họa bằng các ví dụ dưới đây mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tổng hợp tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3

Các phức kép tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được thể hiện trong Bảng 5, nêu trên, tổng hợp theo các quy trình chung dưới đây:

A. *Tổng hợp*. Sợi có nghĩa và 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. Tùy theo quy mô, MerMade96E® (do Bioautomation cung cấp), MerMade12® (do Bioautomation cung cấp), hoặc OP Pilot 100 (GE Healthcare) được sử dụng. Các quy trình được thực hiện trên nền rắn làm bằng thủy tinh có độ xốp được kiểm soát (CPG, 500Å hoặc

600Å, nhận được từ Prime Synthesis, Aston, PA, USA). Toàn bộ ARN và các phosphoramiđit của ARN đã được cải biến ở vị trí 2' đều được mua từ Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA) hoặc Hongene Biotech (Shanghai, PRC). Các 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. Các 2′-đeoxy-2′-flo-phosphoramiđit mang các nhóm bảo vệ giống hệt như các 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. 5′-đimetoxytrityl-2′-O-metyl-inosin-3′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropyl-amino)phosphoramiđit đều được mua từ Glen Research (Virginia) hoặc Hongene Biotech. Các (3′-O-đimetoxytrityl-2′-đeoxyriboza-5′-O-(2-xyanoetyl-N,N-điisopropylamino)phosphoramiđit phi bazơ đều được mua từ ChemGenes (Wilmington, MA, USA) hoặc SAFC (St Louis, MO, USA). 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.

Phối tử hướng đích chứa phosphoramiđit được hòa tan trong điclometan khan hoặc khan axetonitril (50mM), trong khi toàn bộ 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 (ARN), 15 phút (phối tử hướng đích), 90 giây (2′OMe) và 60 giây (2′F). Để đưa liên kết phosphorothioat vào, dung dịch chứa 100mM 3-phenyl 1,2,4-đithiazolin-5-on (POS, nhận được từ PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA) 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 tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được tổng hợp và

thử nghiệm theo các ví dụ dưới đây sử dụng N-axetyl-galactosamin làm "NAG" ở các cấu trúc hóa học của phối tử hướng đích được thể hiện trong Bảng 6.

B. Phân cắt và khử bảo vệ đối với oligome liên kết với giá đỡ. Sau khi hoàn thành quy trình tổng hợp pha rắn, giá đỡ rắn đã được sấy khô được xử lý bằng dung dịch chứa 40% trọng 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 260nm được ghi nhận. Tiếp đó, các phân đoạn gom được được cho 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 là nước DI đã được lọc hoặc 100mM amoni bicacbonat, độ pH = 6,7 và 20% axetonitril.

D. Gắn mồi. Các sợi bổ trợ được trộn bằng cách kết hợp dung dịch ARN đẳng mol (có nghĩa và đối nghĩa) trong 1×nước muối đệm phosphat (do Corning, Cellgro cung cấp) để tạo ra các tác nhân ARN can thiệp. Một số tác nhân ARN can thiệp được sấy khô ở nhiệt độ thấp 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 mức độ hấp thu bức xạ của dung dịch trên quang phổ kế UV-Vis trong 1× nước muối đệm phosphat. Tiếp đó, mức độ hấp thu bức xạ của dung dịch ở 260nm được nhân với yếu tố chuyển đổi và yếu tố pha loãng để xác định nồng độ của phức kép. Yếu tố chuyển đổi được sử dụng là 0,037mg/(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 của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt*

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến các vị trí khác nhau trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho

dùng dưới da một lần 200µl chứa 3mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) 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	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	3,0mg/kg AD05342	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	3,0mg/kg AD05343	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	3,0mg/kg AD05344	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	3,0mg/kg AD05306	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	3,0mg/kg AD05307	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	3,0mg/kg AD05308	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	3,0mg/kg AD05309	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	3,0mg/kg AD05310	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	3,0mg/kg AD05311	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	3,0mg/kg AD05312	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và N-axetyl-galactosamin-chứa phối tử hướng đích đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 13, 22, 29 và ngày 36 (chỉ đối với các nhóm 1 và 5 đến 11). Con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và tổng lượng cholesterol trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, nồng độ HDL và tổng nồng độ cholesterol đối mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein,

triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm đã được chuẩn hóa so với mức độ đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 8 đến 11:

Bảng 8. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 2

	Ngày 8		**Ngày 13**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,338	1,000	0,234	1,000	0,341	1,000	0,217	1,000	0,226
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05342)	0,640	0,072	0,720	0,122	0,811	0,041	0,907	0,020		
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05343)	0,939	0,238	1,024	0,371	1,146	0,116	0,914	0,120		
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05344)	0,521	0,040	0,584	0,164	0,731	0,150	0,829	0,139		
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05306)	0,113	0,019	0,135	0,045	0,154	0,022	0,240	0,054	0,292	0,079
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD05307)	0,117	0,072	0,120	0,069	0,134	0,054	0,206	0,119	0,216	0,086
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD05308)	0,106	0,030	0,076	0,043	0,084	0,048	0,088	0,030	0,167	0,075
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD05309)	0,197	0,055	0,240	0,028	0,206	0,066	0,274	0,112	0,321	0,092
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD05310)	0,196	0,058	0,331	0,118	0,343	0,171	0,589	0,289	0,637	0,273
Nhóm 10 (3,0mg/kg AD05311)	0,143	0,025	0,206	0,055	0,183	0,019	0,288	0,050	0,389	0,020

Nhóm 11 (3,0mg/kg AD05312)	0,162	0,073	0,216	0,069	0,229	0,077	0,326	0,079	0,386	0,072

Bảng 9. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 2

	Ngày 8		**Ngày 13**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,047	1,000	0,016	1,000	0,068	1,000	0,144	1,000	0,206
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05342)	0,726	0,028	0,870	0,101	0,832	0,119	0,771	0,159	N/A	N/A
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05343)	0,636	0,186	0,878	0,301	0,591	0,228	0,810	0,146	N/A	N/A
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05344)	0,709	0,131	0,821	0,094	0,617	0,160	0,783	0,105	N/A	N/A
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05306)	0,571	0,083	0,752	0,088	0,712	0,167	0,742	0,019	0,768	0,143
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD05307)	0,504	0,084	0,655	0,047	0,459	0,050	0,629	0,122	0,602	0,076
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD05308)	0,375	0,026	0,554	0,040	0,399	0,028	0,473	0,099	0,430	0,045
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD05309)	0,390	0,060	0,604	0,092	0,406	0,047	0,587	0,129	0,581	0,161
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD05310)	0,494	0,142	0,538	0,051	0,443	0,076	0,482	0,029	0,535	0,090

Nhóm 10 (3,0mg/kg AD05311)	0,402	0,077	0,640	0,095	0,518	0,052	0,614	0,136	0,567	0,092
Nhóm 11 (3,0mg/kg AD05312)	0,379	0,117	0,539	0,119	0,417	0,044	0,558	0,087	0,483	0,081

Bảng 10. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 2

	Ngày 8		**Ngày 13**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,067	1,000	0,067	1,000	0,132	1,000	0,047	1,000	0,019
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05342)	1,051	0,105	1,111	0,052	0,988	0,117	0,974	0,169	N/A	N/A
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05343)	1,234	0,104	1,290	0,107	1,222	0,043	1,105	0,106	N/A	N/A
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05344)	1,062	0,162	1,033	0,115	1,101	0,035	1,017	0,050	N/A	N/A
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05306)	0,686	0,124	0,733	0.,089	0,800	0,081	0,810	0,076	0,938	0,078
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD05307)	0,649	0,160	0,570	0,057	0,628	0,015	0,753	0,099	0,755	0,134
Nhóm 7 (3,0mg/kg AD05308)	0,671	0,037	0,645	0,129	0,621	0,160	0,669	0,088	0,905	0,171

Nhóm 8 (3,0mg/kg AD05309)	0,677	0,093	0,817	0,054	0,703	0,011	0,842	0,052	0,951	0,153
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD05310)	0,844	0,149	0,913	0,135	0,911	0,162	0,932	0,102	1,114	0,183
Nhóm 10 (3,0mg/kg AD05311)	0,659	0,068	0,757	0,124	0,666	0,063	0,778	0,093	0,998	0,160
Nhóm 11 (3,0mg/kg AD05312)	0,730	0,150	0,826	0,153	0,704	0,062	0,876	0,080	0,978	0,068

Bảng 11. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 2

	Ngày 8		**Ngày 13**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,069	1,000	0,068	1,000	0,143	1,000	0,056	1,000	0,007
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05342)	1,063	0,088	1,085	0,045	0,974	0,111	1,004	0,199	N/A	N/A
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05343)	1,253	0,116	1,250	0,108	1,202	0,039	1,069	0,103	N/A	N/A
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05344)	1,089	0,141	1,023	0,127	1,101	0,064	1,023	0,032	N/A	N/A
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05306)	0,654	0,119	0,643	0,063	0,721	0,059	0,756	0,052	0,856	0,091
Nhóm 6 (3,0mg/kg AD05307)	0,633	0,151	0,524	0,048	0,588	0,023	0,724	0,082	0,702	0,128

Nhóm 7 (3,0mg/kg AD05308)	0,634	0,035	0,583	0,138	0,572	0,161	0,606	0,086	0,854	0,177
Nhóm 8 (3,0mg/kg AD05309)	0,665	0,094	0,791	0,059	0,688	0,021	0,826	0,007	0,901	0,115
Nhóm 9 (3,0mg/kg AD05310)	0,792	0,131	0,867	0,122	0,867	0,161	0,914	0,098	1,045	0,158
Nhóm 10 (3,0mg/kg AD05311)	0,648	0,063	0,708	0,120	0,621	0,065	0,755	0,086	0,953	0,178
Nhóm 11 (3,0mg/kg AD05312)	0,671	0,158	0,761	0,159	0,652	0,059	0,849	0,089	0,958	0,048

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05342 và AD05343 (nhóm 2 và nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 743 của gen; tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05344 (nhóm 4) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 744 của gen; các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05306 và AD05307 (nhóm 5 và nhóm 6) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 921 của gen; các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05308 và AD05309 (nhóm 7 và nhóm 8) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 922 của gen; các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05310 và AD05311 (nhóm 9 và nhóm 10) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 1302 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05312 (nhóm 11) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 1304 của gen (xem SEQ ID NO:1 về trình tự gen ANGPTL3 tham chiếu).

Như được thể hiện trong Bảng 8 nêu trên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp ở ít nhất là một nhóm trong số các nhóm 5, 6, 7, 8, 9, 10 và 11 thể hiện sự ức chế ANGPTL3. Ví dụ, vào ngày thứ 29, nhóm 7 (tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05308), mà bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến vị trí 922 của gen ANGPTL3, thể hiện mức giảm khoảng 91% phần trăm (0,088) về protein của ANGPTL3 so với đối chứng. Tương tự, cả nhóm 5 (tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05306) và nhóm 6 (tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05307), mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 921 của gen ANGPTL3, thể hiện mức giảm hơn 75% về protein của ANGPTL3 vào ngày thứ 29 (tức là 0,240 và 0,206).

Ví dụ 3. *Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt*

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 921 và 922 trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa 1mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3

trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 12.

Bảng 12. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 3

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	1,0mg/kg AD05307	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	1,0mg/kg AD05410	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	1,0mg/kg AD05411	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	1,0mg/kg AD05412	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	1,0mg/kg AD05413	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	1,0mg/kg AD05414	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	1,0mg/kg AD05415	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	1,0mg/kg AD05416	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	1,0mg/kg AD05417	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	1,0mg/kg AD05418	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
12	1,0mg/kg AD05308	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
13	1,0mg/kg AD05419	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
14	1,0mg/kg AD05420	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
15	1,0mg/kg AD05421	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
16	1,0mg/kg AD05422	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
17	1,0mg/kg AD05423	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
18	1,0mg/kg AD05424	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
19	1,0mg/kg AD05425	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 9, 15, 22 và 29. Con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử

nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và tổng lượng cholesterol trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, nồng độ HDL và tổng nồng độ cholesterol đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so với mức độ đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 13 đến 16:

Bảng 13. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 3

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,294	1,000	0,154	1,000	0,167	1,000	0,191
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05307)	0,323	0,117	0,311	0,098	0,346	0,142	0,486	0,096
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05410)	0,376	0,042	0,406	0,140	0,515	0,089	0,571	0,085
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05411)	0,750	0,066	0,822	0,176	0,670	0,091	0,821	0,206
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05412)	0,289	0,066	0,348	0,073	0,387	0,075	0,564	0,111
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05413)	0,274	0,054	0,348	0,025	0,373	0,051	0,500	0,102
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05414)	0,559	0,292	0,608	0,209	0,753	0,275	0,706	0,171
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05415)	0,291	0,079	0,340	0,065	0,415	0,015	0,498	0,100
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05416)	0,325	0,141	0,382	0,146	0,417	0,189	0,607	0,128
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05417)	0,352	0,103	0,287	0,057	0,371	0,053	0,416	0,111

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05418)	0,236	0,049	0,290	0,084	0,394	0,058	0,517	0,113
Nhóm 12 (1,0mg/kg AD05308)	0,196	0,008	0,202	0,040	0,209	0,027	0,309	0,026
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05419)	0,268	0,020	0,305	0,101	0,404	0,037	0,361	0,024
Nhóm 14 (1,0mg/kg AD05420)	0,391	0,106	0,548	0,233	0,564	0,240	0,572	0,167
Nhóm 15 (1,0mg/kg AD05421)	0,308	0,089	0,407	0,115	0,383	0,058	0,570	0,117
Nhóm 16 (1,0mg/kg AD05422)	0,463	0,130	0,758	0,205	0,717	0,144	0,921	0,184
Nhóm 17 (1,0mg/kg AD05423)	0,302	0,055	0,353	0,079	0,331	0,067	0,454	0,137
Nhóm 18 (1,0mg/kg AD05424)	0,260	0,031	0,308	0,077	0,310	0,053	0,375	0,006
Nhóm 19 (1,0mg/kg AD05425)	0,319	0,056	0,383	0,071	0,423	0,108	0,518	0,190

Bảng 14. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 3

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,117	1,000	0,122	1,000	0,184	1,000	0,186
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05307)	0,786	0,027	0,692	0,041	0,903	0,153	0,852	0,054
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05410)	0,873	0,152	1,005	0,133	1,259	0,288	1,046	0,167
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05411)	1,302	0,214	1,311	0,181	1,687	0,390	1,498	0,174
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05412)	0,642	0,019	0,617	0,052	1,139	0,601	0,780	0,216
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05413)	0,720	0,028	0,728	0,097	0,889	0,058	0,925	0,087
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05414)	0,765	0,160	0,660	0,169	0,905	0,281	0,626	0,096
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05415)	0,675	0,173	0,780	0,204	0,877	0,196	0,647	0,048
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05416)	0,785	0,136	0,821	0,100	0,944	0,104	0,787	0,116
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05417)	0,898	0,054	0,906	0,194	1,121	0,227	0,898	0,259

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05418)	0,718	0,035	0,791	0,124	0,855	0,090	0,881	0,123
Nhóm 12 (1,0mg/kg AD05308)	0,952	0,319	0,749	0,262	0,854	0,239	1,009	0,136
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05419)	0,652	0,024	0,786	0,074	0,794	0,092	0,901	0,045
Nhóm 14 (1,0mg/kg AD05420)	0,644	0,234	0,861	0,244	0,978	0,313	0,836	0,260
Nhóm 15 (1,0mg/kg AD05421)	0,597	0,253	0,586	0,085	0,796	0,048	0,700	0,088
Nhóm 16 (1,0mg/kg AD05422)	0,698	0,137	0,594	0,066	0,972	0,129	0,837	0,073
Nhóm 17 (1,0mg/kg AD05423)	0,811	0,140	0,593	0,076	1,157	0,429	0,848	0,031
Nhóm 18 (1,0mg/kg AD05424)	0,847	0,219	0,667	0,173	1,171	0,297	0,898	0,264
Nhóm 19 (1,0mg/kg AD05425)	0,710	0,063	0,517	0,018	0,721	0,149	0,682	0,077

Bảng 15. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 3

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,060	1,000	0,047	1,000	0,079	1,000	0,115
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05307)	0,940	0,181	0,840	0,031	0,948	0,086	1,088	0,051
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05410)	0,929	0,071	0,881	0,087	1,022	0,124	0,945	0,134
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05411)	1,043	0,013	0,905	0,060	1,017	0,056	1,071	0,060
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05412)	0,886	0,117	0,857	0,022	0,972	0,104	1,063	0,155
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05413)	0,940	0,095	0,893	0,027	0,982	0,106	0,854	0,065
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05414)	1,076	0,197	0,919	0,103	1,064	0,093	0,969	0,088
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05415)	0,897	0,063	0,817	0,059	0,927	0,026	0,986	0,109
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05416)	0,893	0,104	0,841	0,080	0,950	0,118	0,925	0,116
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05417)	1,045	0,074	0,838	0,093	1,054	0,082	1,045	0,076

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05418)	0,783	0,032	0,842	0,096	0,916	0,049	0,953	0,090
Nhóm 12 (1,0mg/kg AD05308)	0,872	0,071	0,768	0,034	1,048	0,424	0,978	0,088
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05419)	0,876	0,016	0,848	0,060	1,106	0,102	0,985	0,051
Nhóm 14 (1,0mg/kg AD05420)	1,036	0,183	0,950	0,188	1,014	0,122	1,033	0,125
Nhóm 15 (1,0mg/kg AD05421)	0,893	0,059	0,914	0,045	1,011	0,019	1,049	0,020
Nhóm 16 (1,0mg/kg AD05422)	1,034	0,143	1,042	0,096	0,982	0,063	1,130	0,153
Nhóm 17 (1,0mg/kg AD05423)	1,004	0,055	0,997	0,129	0,973	0,076	0,947	0,087
Nhóm 18 (1,0mg/kg AD05424)	0,762	0,048	0,776	0,118	0,824	0,080	0,847	0,111
Nhóm 19 (1,0mg/kg AD05425)	1,032	0,127	0,835	0,061	0,954	0,138	1,045	0,161

Bảng 16. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 3

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,060	1,000	0,043	1,000	0,067	1,000	0,120
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05307)	0,916	0,181	0,856	0,009	0,913	0,083	1,053	0,026
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05410)	0,904	0,062	0,878	0,065	1,003	0,121	0,916	0,103
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05411)	1,025	0,011	0,910	0,059	0,997	0,065	1,007	0,025
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05412)	0,869	0,190	0,875	0,065	0,954	0,128	1,044	0,159
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05413)	0,935	0,072	0,916	0,023	0,964	0,091	0,867	0,066
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05414)	1,059	0,163	0,960	0,095	1,079	0,086	0,993	0,083
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05415)	0,889	0,048	0,832	0,047	0,942	0,053	1,013	0,071
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05416)	0,848	0,112	0,838	0,077	0,921	0,112	0,928	0,098
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05417)	0,986	0,074	0,820	0,076	0,996	0,095	1,026	0,089

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05418)	0,766	0,049	0,823	0,094	0,910	0,064	0,916	0,098
Nhóm 12 (1,0mg/kg AD05308)	0,838	0,053	0,754	0,019	0,739	0,052	0,953	0,090
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05419)	0,865	0,022	0,851	0,072	1,093	0,097	0,991	0,061
Nhóm 14 (1,0mg/kg AD05420)	1,021	0,155	0,967	0,164	1,020	0,111	1,039	0,123
Nhóm 15 (1,0mg/kg AD05421)	0,865	0,052	0,920	0,068	0,972	0,037	1,043	0,054
Nhóm 16 (1,0mg/kg AD05422)	0,987	0,115	1,032	0,080	0,953	0,052	1,101	0,124
Nhóm 17 (1,0mg/kg AD05423)	0,968	0,069	0,999	0,126	0,972	0,056	0,945	0,072
Nhóm 18 (1,0mg/kg AD05424)	0,760	0,077	0,790	0,099	0,831	0,105	0,854	0,101
Nhóm 19 (1,0mg/kg AD05425)	0,985	0,115	0,840	0,080	0,929	0,145	1,022	0,150

Trong khi có các trình tự khác nhau và các mẫu cải biến, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 ở các nhóm 2 đến 11 bao gồm các trình tự nucleotit mà mỗi trình tự được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 921 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 ở các nhóm 12 đến 19 bao gồm các trình tự nucleotit mà mỗi trình tự được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 922 của gen (xem SEQ ID NO:1 về trình tự gen của ANGPTL3 tham chiếu). Như được thể hiện trong Bảng 12 trên đây, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp đạt được sự ức chế ANGPTL3 so với đối chứng. Ví dụ, nhóm 12 (tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05308) đạt được mức giảm gần 80% lượng protein của ANGPTL3 so với đối chứng (0,209) vào ngày thứ 22.

Ví dụ 4. *Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt*

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến các vị trí bổ sung trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa 1mg/kg (mpk) hoặc 0,5mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 17.

Bảng 17. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 4

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	1,0mg/kg AD05487	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	1,0mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	1,0mg/kg AD05489	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	1,0mg/kg AD05490	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	1,0mg/kg AD05491	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	1,0mg/kg AD05492	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	1,0mg/kg AD05493	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	1,0mg/kg AD05494	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	1,0mg/kg AD05495	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	1,0mg/kg AD05308	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

12	0,5mg/kg AD05308	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
13	1,0mg/kg AD05418	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22, 29 và ngày 43 (chỉ riêng các nhóm 1 đến 3, 9 và 11 đến 13). Các con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và tổng lượng cholesterol trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, nồng độ HDL và tổng nồng độ cholesterol đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so mức độ đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 18 đến 22:

Bảng 18. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 4

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 43	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,355	1,000	0,428	1,000	0,431	1,000	0,443	1,000	0,256
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05487)	0,173	0,022	0,170	0,056	0,138	0,030	0,226	0,034	0,477	0,052
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05488)	0,090	0,011	0,070	0,023	0,092	0,011	0,124	0,024	0,254	0,074
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05489)	0,875	0,229	0,933	0,181	0,911	0,288	1,009	0,331		
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05490)	0,821	0,064	0,826	0,091	0,773	0,216	0,837	0,173		
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05491)	0,822	0,030	0,739	0,180	0,851	0,128	1,034	0,212		
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05492)	0,498	0,016	0,575	0,018	0,561	0,025	0,716	0,031		
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05493)	0,667	0,078	0,774	0,084	0,765	0,129	0,802	0,250		
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05494)	0,174	0,023	0,192	0,027	0,238	0,044	0,230	0,053	0,467	0,056
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05495)	0,448	0,263	0,680	0,526	0,721	0,609	0,745	0,319		

Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05308)	0,299	0,103	0,298	0,116	0,252	0,100	0,322	0,097	0,643	0,277
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05308)	0,340	0,038	0,310	0,030	0,319	0,021	0,345	0,040	0,582	0,020
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05418)	0,258	0,033	0,270	0,027	0,387	0,064	0,407	0,010	0,847	0,054

Bảng 19. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 4

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,085	1,000	0,013	1,000	0,291	1,000	0,131	1,000	0,193
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05487)	0,776	0,051	0,912	0,117	0,761	0,070	0,556	0,228	0,757	0,119
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05488)	0,624	0,040	0,795	0,106	0,837	0,047	0,721	0,077	0,901	0,316
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05489)	0,877	0,065	1,424	0,231	1,189	0,155	1,216	0,030		
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05490)	0,930	0,196	1,341	0,359	1,385	0,215	0,820	0,424		
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05491)	1,240	0,334	1,896	0,376	1,590	0,311	1,238	0,071		
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05492)	0,775	0,086	0,991	0,154	1,085	0,128	1,188	0,129		

Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05493)	1,255	0,320	1,459	0,436	1,326	0,494	1,190	0,281		
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05494)	0,667	0,054	1,118	0,249	1,341	0,198	0,909	0,183	0,995	0,256
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05495)	0,864	0,061	1,343	0,211	1,294	0,097	1,116	0,444		
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05308)	0,749	0,074	1,164	0,037	1,152	0,121	1,021	0,057	0,994	0,072
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05308)	1,330	0,203	1,598	0,419	1,732	0,342	1,446	0,515	1,547	0,174
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05418)	0,858	0,068	1,065	0,029	1,079	0,072	0,980	0,037	0,892	0,136

Bảng 20. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 4

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,110	1,000	0,159	1,000	0,074	1,000	0,153	1,000	0,122
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05487)	0,728	0,055	0,944	0,110	0,697	0,050	0,560	0,305	0,923	0,086
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05488)	0,827	0,096	0,667	0,086	0,759	0,057	0,683	0,077	0,837	0,072
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05489)	1,139	0,062	1,058	0,110	1,040	0,175	1,068	0,153		

Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05490)	0,986	0,043	1,064	0,025	1,021	0,140	0,779	0,427		
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05491)	1,047	0,069	1,029	0,072	0,934	0,048	0,960	0,072		
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05492)	0,957	0,048	0,883	0,059	0,907	0,059	1,001	0,040		
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05493)	1,060	0,006	0,879	0,066	0,952	0,068	1,011	0,110		
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05494)	0,823	0,045	0,829	0,075	0,980	0,054	0,793	0,100	0,947	0,051
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05495)	0,930	0,128	0,919	0,082	1,025	0,167	0,758	0,240		
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05308)	0,868	0,018	0,793	0,026	0,770	0,081	0,819	0,073	1,073	0,149
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05308)	0,992	0,061	0,838	0,028	1,000	0,046	0,958	0,059	1,157	0,088
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05418)	0,818	0,071	0,761	0,087	0,915	0,105	0,853	0,039	1,002	0,076

Bảng 21. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 4

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,090	1,000	0,158	1,000	0,087	1,000	0,158	1,000	0,141

Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05487)	0,716	0,074	0,918	0,120	0,658	0,050	0,745	0,065	0,934	0,094
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05488)	0,839	0,094	0,644	0,061	0,727	0,035	0,771	0,104	0,833	0,079
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05489)	1,203	0,071	1,068	0,116	1,056	0,195	1,111	0,177		
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05490)	1,022	0,020	1,043	0,027	0,981	0,109	1,021	0,153		
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05491)	1,071	0,052	1,015	0,065	0,905	0,058	0,979	0,093		
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05492)	1,003	0,076	0,920	0,088	0,920	0,092	1,047	0,055		
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05493)	1,096	0,006	0,882	0,053	0,966	0,061	1,046	0,110		
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05494)	0,874	0,059	0,782	0,065	0,911	0,045	0,802	0,083	0,978	0,073
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05495)	0,931	0,124	0,863	0,096	0,953	0,157	0,978	0,091		
Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05308)	0,904	0,026	0,801	0,039	0,728	0,078	0,824	0,082	1,096	0,196
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05308)	1,007	0,085	0,770	0,021	0,921	0,037	0,934	0,064	1,101	0,106
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05418)	0,828	0,103	0,730	0,115	0,846	0,104	0,845	0,050	1,018	0,082

Bảng 22. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 4

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,166	1,000	0,257	1,000	0,244	1,000	0,122	1,000	0,247
Nhóm 2 (1,0mg/kg AD05487)	0,916	0,207	1,125	0,079	0,845	0,020	0,744	0,095	0,989	0,031
Nhóm 3 (1,0mg/kg AD05488)	0,936	0,201	0,714	0,189	0,811	0,105	0,801	0,084	0,902	0,189
Nhóm 4 (1,0mg/kg AD05489)	1,197	0,191	0,874	0,068	0,985	0,226	0,943	0,132	0,000	0,000
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05490)	0,937	0,059	1,045	0,183	1,116	0,235	1,135	0,138	0,000	0,000
Nhóm 6 (1,0mg/kg AD05491)	0,966	0,199	0,867	0,147	0,912	0,202	0,839	0,197	0,000	0,000
Nhóm 7 (1,0mg/kg AD05492)	0,857	0,135	0,777	0,118	0,747	0,116	0,851	0,157	0,000	0,000
Nhóm 8 (1,0mg/kg AD05493)	0,946	0,014	0,776	0,112	0,782	0,053	0,927	0,329	0,000	0,000
Nhóm 9 (1,0mg/kg AD05494)	0,846	0,030	1,129	0,203	1,086	0,054	0,922	0,132	0,845	0,081
Nhóm 10 (1,0mg/kg AD05495)	1,192	0,150	1,084	0,087	1,232	0,263	0,898	0,114	0,000	0,000

Nhóm 11 (1,0mg/kg AD05308)	0,842	0,103	0,688	0,072	0,829	0,144	0,897	0,143	1,033	0,164
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05308)	0,965	0,172	0,830	0,055	1,209	0,146	1,251	0,139	1,375	0,102
Nhóm 13 (1,0mg/kg AD05418)	1,044	0,035	0,841	0,033	1,142	0,231	0,966	0,080	0,921	0,135

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05487 và AD05488 (nhóm 2 và nhóm 3) bao gồm các trình tự nucleotit mà được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 304 của gen này; tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05489 và AD05490 (nhóm 4 và nhóm 5) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 172 của gen; các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05491 và AD05492 (nhóm 6 và nhóm 7) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 1008 của gen; tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD0593 (nhóm 8) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 1009 của gen; các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05494, AD05495 và AD05308 (các nhóm 9, 10, 11 và 12) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 1302 của gen; và các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05418 (nhóm 13) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 921 của gen (xem SEQ ID NO:1 về trình tự gen ANGPTL3 tham chiếu).

Như được thể hiện trong Bảng 18 trên đây, trong khi hầu hết các tác nhân ARN can thiệp đạt được mức giảm lượng protein của ANGPTL3 tại gần như mọi thời điểm được đo, các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 ở Nhóm 2 (AD05487) và nhóm 3 (AD05488), mà mỗi tác nhân bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để ức chế sự biểu hiện của gen ANGPTL3 ở vị trí 304 của gen này, đã thực hiện tốt hơn các nhóm khác trong thử nghiệm này. Ví dụ, vào ngày thứ 15 và 22, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 (nhóm 3) đạt được mức giảm protein của ANGPTL3 hơn 90% (tức là 0,070 vào ngày thứ 15 và 0,092 vào ngày thứ 22). Tương tự, tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05487 (nhóm 2) đạt được mức giảm gần 75% vào các ngày thứ 15 và 22 (tức là 0,170 vào ngày thứ 15 và 0,138 vào ngày thứ 22). Hơn thế nữa, cũng quan sát thấy xu hướng này ở các thông số bổ sung đo được kể cả TG, tổng lượng cholesterol và LDL, vì nói chung cả nhóm 2 (AD05487) và nhóm 3 (AD05488) đã thực hiện tốt hơn các tác nhân ARN can thiệp khác đã được thử nghiệm (xem các bảng 19 đến 22). Ví dụ, đối với nhóm 2 và nhóm 3, vào ngày thứ 29, nồng độ triglyxerit bị giảm ít nhất là 28% (tức là 0,556 hoặc 0,721), tổng lượng cholesterol bị giảm ít nhất là 31% (tức là 0,560 hoặc 0,683) và nồng độ LDL bị giảm gần 20% (0,744 hoặc 0,801).

Ví dụ 5. *Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở các con khỉ đầu chó*

Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được đánh giá ở các con khỉ đầu chó. Vào ngày thứ 1, các động vật linh trưởng khỉ đuôi lợn (*Macaca fascicularis*) (trong bản mô tả này còn được gọi là "khỉ") được tiêm dưới da 0,3ml/kg (thể tích khoảng 2 đến 3ml, tùy theo trọng lượng của con vật) chứa 3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05308 hoặc AD05418, được bào chế trong nước muối. Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa các nucleotit đã được cải biến và bao gồm các phối tử hướng đích N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện trong các bảng 3, 4 và 5.

Hai (2) con khỉ ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=2). Các mẫu máu được lấy và các mẫu huyết thanh được phân tích vào các ngày thứ -37 (trước khi dùng liều), -15 (trước khi dùng liều) và -1 (trước khi dùng liều), 8, 16, 23, 30 và 37. Các con khỉ bị bỏ đói qua đêm trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Lượng protein của ANGPTL3 được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, nồng độ protein của ANGPTL3 đối với mỗi con vật tại một thời điểm, được chia cho mức độ biểu hiện trung bình ở con vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -37, -15 và -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị."

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 23 và 24:

Bảng 23. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 5 theo nhóm

	Ngày 8		Ngày 16		Ngày 23		Ngày 30		Ngày 37	
Định danh nhóm	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05308)	0,416	0,183	0,447	0,034	0,649	0,260	0,647	0,106	0,565	0,204
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05418)	0,544	0,058	0,334	0,035	0,300	0,057	0,389	0,110	0,270	0,082

Bảng 24. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 5 theo từng con vật

	Ngày 8		Ngày 16		Ngày 23		Ngày 30		Ngày 37	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPT L3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
AD05308 (3,0mg/kg) (Khỉ A)	0,545	0,021	0,423	0,011	0,832	0,014	0,722	0,025	0,709	0,020
AD05308 (3,0mg/kg) (Khỉ B)	0,287	0,004	0,471	0,010	0,465	0,017	0,572	0,025	0,421	0,002
AD05418 (3,0mg/kg) (Khỉ A)	0,585	0,006	0,358	0,008	0,260	0,012	0,311	0,010	0,212	0,001
AD05418 (3,0mg/kg) (Khỉ B)	0,503	0,013	0,309	0,008	0,340	0,021	0,467	0,022	0,328	0,010

Mỗi con khỉ trong số các con khỉ đầu chó đã dùng liều AD05308 hoặc AD05418 thể hiện mức giảm protein của ANGPTL3 so với các số đo trước khi dùng liều đối với tất cả các thời điểm được đo. Ví dụ, đối với từng con vật, vào ngày thứ 16, các con khỉ đã được dùng liều AD05418 thể hiện mức giảm khoảng 64% (0,358 nồng độ protein đã được chuẩn hóa) hoặc 69% (0,309 nồng độ protein đã được chuẩn hóa) protein của ANGPTL3. Ngoài ra, thậm chí vào ngày thứ 37, các con khỉ thuộc nhóm 2 (AD05418) thể hiện mức giảm khoảng 73% (0,270) nồng độ protein của ANGPTL.

Ví dụ 6. *Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt*

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp bổ sung của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 304 trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa 0,5mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 25.

Bảng 25. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 6

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	0,5mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	0,5mg/kg AD05652	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	0,5mg/kg AD05653	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	0,5mg/kg AD05654	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	0,5mg/kg AD05655	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	0,5mg/kg AD05656	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	0,5mg/kg AD05657	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	0,5mg/kg AD05658	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	0,5mg/kg AD05660	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	0,5mg/kg AD05661	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
12	0,5mg/kg AD05662	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22, 30 và vào ngày thứ 43 đối với một số nhóm (tức là chỉ các nhóm 1, 2, 5 và 10). Chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so với mức độ đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện trong các bảng dưới đây:

Bảng 26. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 6

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 30		Ngày 43	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,117	1,000	0,134	1,000	0,136	1,000	0,013	1,000	0,100
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,221	0,031	0,272	0,046	0,254	0,022	0,381	0,043	0,475	0,054
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05652)	0,394	0,130	0,346	0,089	0,333	0,102	0,478	0,047		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05653)	0,388	0,056	0,416	0,087	0,378	0,055	0,548	0,055		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05654)	0,261	0,061	0,305	0,014	0,308	0,048	0,340	0,012	0,413	0,051
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05655)	0,301	0,037	0,338	0,027	0,304	0,017	0,403	0,052		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05656)	0,402	0,138	0,347	0,074	0,328	0,039	0,445	0,078		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05657)	0,341	0,137	0,385	0,052	0,371	0,011	0,425	0,121		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05658)	0,427	0,077	0,484	0,093	0,492	0,032	0,477	0,045		
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05660)	0,342	0,042	0,372	0,047	0,368	0,085	0,404	0,032	0,485	0,081

Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05661)	0,436	0,120	0,322	0,057	0,372	0,028	0,430	0,037	
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05662)	0,602	0,106	0,609	0,189	0,688	0,294	0,736	0,128	

Bảng 27. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 6

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 30**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,181	1,000	0,078	1,000	0,171	1,000	0,203	1,000	0,065
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,568	0,095	0,637	0,035	0,484	0,052	0,652	0,086	0,689	0,089
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05652)	0,653	0,102	0,636	0,058	0,582	0,120	0,858	0,182		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05653)	0,628	0,205	0,528	0,123	0,469	0,111	0,737	0,036		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05654)	0,522	0,054	0,624	0,110	0,536	0,047	0,652	0,060	1,001	0,175
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05655)	0,512	0,142	0,672	0,162	0,491	0,095	0,785	0,132		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05656)	0,633	0,109	0,631	0,044	0,442	0,021	0,657	0,031		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05657)	0,579	0,075	0,589	0,024	0,416	0,061	0,670	0,214		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05658)	0,529	0,037	0,555	0,074	0,490	0,087	0,720	0,108		
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05660)	0,567	0,032	0,713	0,083	0,480	0,153	0,644	0,074	1,040	0,228
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05661)	0,574	0,139	0,697	0,208	0,480	0,112	0,596	0,151		
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05662)	0,563	0,091	0,755	0,086	0,592	0,078	0,644	0,062		

Bảng 28. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 6

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 30		Ngày 43	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,062	1,000	0,077	1,000	0,081	1,000	0,041	1,000	0,113
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,782	0,086	0,768	0,011	0,801	0,070	0,961	0,114	1,037	0,123
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05652)	0,829	0,094	0,815	0,078	0,724	0,069	0,835	0,069		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05653)	0,907	0,129	0,891	0,120	0,781	0,067	1,024	0,106		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05654)	0,752	0,083	0,741	0,035	0,741	0,081	0,788	0,087	0,764	0,076
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05655)	0,751	0,043	0,815	0,089	0,708	0,048	0,845	0,126		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05656)	0,779	0,078	0,696	0,068	0,717	0,097	0,842	0,038		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05657)	0,772	0,032	0,736	0,053	0,690	0,021	0,797	0,059		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05658)	0,760	0,068	0,784	0,075	0,778	0,037	0,784	0,062		
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05660)	0,774	0,060	0,824	0,106	0,898	0,108	0,820	0,019	0,928	0,121

Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05661)	0,719	0,076	0,755	0,013	0,784	0,076	0,758	0,061	
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05662)	0,744	0,024	0,918	0,063	0,864	0,039	0,905	0,046	

Bảng 29. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 6

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 30**		**Ngày 43**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,072	1,000	0,069	1,000	0,083	1,000	0,040	1,000	0,098
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,783	0,069	0,763	0,020	0,793	0,076	0,956	0,122	1,088	0,131
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05652)	0,811	0,106	0,778	0,087	0,690	0,098	0,806	0,054		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05653)	0,915	0,154	0,898	0,155	0,773	0,087	1,027	0,113		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05654)	0,708	0,120	0,725	0,040	0,717	0,105	0,776	0,097	0,731	0,056
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05655)	0,752	0,045	0,825	0,098	0,708	0,063	0,835	0,119		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05656)	0,747	0,078	0,682	0,081	0,726	0,087	0,833	0,050		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05657)	0,757	0,034	0,716	0,054	0,695	0,013	0,801	0,065		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05658)	0,778	0,084	0,787	0,075	0,807	0,062	0,793	0,069		
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05660)	0,768	0,056	0,807	0,108	0,912	0,101	0,800	0,008	0,899	0,129
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05661)	0,739	0,082	0,752	0,014	0,796	0,086	0,782	0,034		
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05662)	0,740	0,020	0,919	0,096	0,887	0,086	0,955	0,045		

Bảng 30. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 6

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 30		Ngày 43	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,138	1,000	0,136	1,000	0,177	1,000	0,097	1,000	0,120
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,805	0,162	0,880	0,075	0,991	0,139	1,093	0,171	0,970	0,114
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05652)	0,867	0,093	1,015	0,060	0,878	0,102	0,904	0,175		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05653)	1,043	0,198	1,134	0,219	1,034	0,229	1,259	0,233		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05654)	1,087	0,094	0,845	0,033	0,893	0,070	1,006	0,136	0,840	0,112
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05655)	0,877	0,048	0,911	0,081	0,752	0,111	0,976	0,194		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05656)	0,818	0,120	0,837	0,052	0,782	0,216	0,963	0,117		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05657)	0,888	0,051	0,853	0,049	0,791	0,073	0,903	0,136		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05658)	0,715	0,065	0,818	0,070	0,741	0,041	0,764	0,076		
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05660)	0,795	0,078	0,909	0,094	1,041	0,040	0,998	0,187	0,941	0,078
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05661)	0,687	0,048	0,855	0,051	0,877	0,079	0,798	0,102		
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05662)	0,723	0,037	0,908	0,068	0,865	0,125	0,832	0,106		

Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 đã được thử nghiệm (tức là AD05488, AD05652, AD05653, AD05654, AD05655, AD05656, AD05657, AD05658, AD05660, AD05661 và AD05662) bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến gen ANGPTL3 ở vị trí 304 (ví dụ, xem: SEQ ID NO:1). Như được nêu trên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp thể hiện mức giảm đáng kể về ANGPTL3 lượng protein ít nhất cho đến ngày 22. Mức giảm nồng độ TG và tổng lượng cholesterol cũng được quan sát.

Ví dụ 7. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt

Để đánh giá thêm về hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp bổ sung của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 304 trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa 0,5mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 31.

Bảng 31. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 7

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	0,5mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	0,5mg/kg AD05774	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	0,5mg/kg AD05775	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	0,5mg/kg AD05776	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	0,5mg/kg AD05777	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	0,5mg/kg AD05308	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	0,5mg/kg AD05418	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh

được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22 và 29. Con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so với mức độ đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 32 đến 36:

Bảng 32. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 7

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,139	1,000	0,060	1,000	0,414	1,000	0,227
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,339	0,014	0,379	0,098	0,346	0,031	0,469	0,058
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05774)	0,343	0,075	0,302	0,062	0,287	0,018	0,425	0,060
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05775)	0,247	0,033	0,232	0,038	0,218	0,008	0,300	0,061
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05776)	0,327	0,121	0,297	0,099	0,300	0,096	0,378	0,043
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05777)	0,297	0,056	0,246	0,035	0,257	0,068	0,345	0,035
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05308)	0,447	0,101	0,388	0,139	0,440	0,092	0,523	0,171
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05418)	0,534	0,117	0,565	0,077	0,639	0,042	0,758	0,119

Bảng 33. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 7

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,074	1,000	0,116	1,000	0,151	1,000	0,089
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,856	0,223	0,947	0,279	0,922	0,116	0,877	0,400
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05774)	0,867	0,165	0,641	0,037	0,832	0,177	0,723	0,027
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05775)	0,837	0,109	0,610	0,107	0,819	0,063	0,885	0,140

Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05776)	0,738	0,130	0717	0,120	0,601	0,105	0,718	0,180
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05777)	0,755	0,099	0,702	0,001	0,700	0,120	0,648	0,093
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05308)	0,836	0,343	0,755	0,152	0,839	0,199	0,705	0,219
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05418)	0,830	0,316	0,655	0,049	0,815	0,184	0,586	0,243

Bảng 34. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 7

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,058	1,000	0,162	1,000	0,094	1,000	0,032
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,802	0,033	0,810	0,012	0,810	0,043	0,906	0,064
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05774)	1,001	0,047	0,923	0,070	0,932	0,064	1,231	0,041
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05775)	0,794	0,041	0,777	0,049	0,812	0,037	1,108	0,216
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05776)	0,762	0,073	0,745	0,087	0,784	0,075	1,011	0,120
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05777)	0,797	0,078	0,800	0,019	0,794	0,122	0,995	0,127
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05308)	0,756	0,037	0,814	0,098	0,896	0,116	0,927	0,096
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05418)	0,950	0,082	0,878	0,044	0,926	0,012	1,023	0,056

Bảng 35. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 7

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,055	1,000	0,152	1,000	0,088	1,000	0,029
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,783	0,020	0,793	0,009	0,780	0,030	0,886	0,070
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05774)	0,982	0,038	0,930	0,013	0,901	0,085	1,263	0,021
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05775)	0,754	0,028	0,757	0,038	0,736	0,017	1,069	0,193
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05776)	0,760	0,059	0,743	0,062	0,773	0,055	1,022	0,093
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05777)	0,784	0,085	0,768	0,003	0,801	0,113	1,008	0,117
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05308)	0,750	0,033	0,791	0,079	0,846	0,115	0,905	0,107
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05418)	0,907	0,087	0,857	0,035	0,910	0,014	1,048	0,050

Bảng 36. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 7

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,119	1,000	0,088	1,000	0,110	1,000	0,151
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,953	0,186	0,825	0,074	0,860	0,187	1,055	0,095
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05774)	1,188	0,200	1,101	0,197	1,055	0,043	1,474	0,267
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05775)	0,975	0,188	0,918	0,135	1,095	0,180	1,534	0,417
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05776)	0,849	0,143	0,764	0,223	0,861	0,158	1,207	0,269

Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05777)	0,886	0,116	0,869	0,165	0,966	0,383	1,224	0,407
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05308)	0,710	0,077	0,801	0,105	0,933	0,123	1,047	0,146
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05418)	1,160	0,143	0,928	0,128	0,950	0,085	1,131	0,150

Ví dụ 8. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở các con khỉ đầu chó

Các tác nhân ARN can thiệp bổ sung của ANGPTL3 được đánh giá ở các con khỉ đầu chó. Vào ngày thứ 1, các động vật linh trưởng khỉ đuôi lợn (*Macaca fascicularis*) (trong bản mô tả này còn được gọi là "khỉ") được tiêm một lần dưới da 0,3ml/kg (thể tích khoảng 1ml đến 2ml, tùy theo trọng lượng của con vật) chứa 3,0mg/kg một trong số tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05577, AD05307, AD05488, AD05654, hoặc AD05659, từng tác nhân được bào chế trong nước muối. Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa các nucleotit đã được cải biến và bao gồm các phối tử hướng đích N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện trong các bảng 3, 4 và 5.

Hai (2) con khỉ ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=2). Các mẫu máu được lấy và các mẫu huyết thanh được phân tích vào các ngày thứ -8 (trước khi dùng liều), 1 (trước khi dùng liều), 8, 15, 22, 29 và 36. Các con khỉ bị bỏ đói qua đêm trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với từng con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm, được chia cho mức độ biểu hiện trung bình ở con vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -8 và 1 (trước khi dùng liều)) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị."

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 37 đến 41:

Bảng 37. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05577)	0,503	0,015	0,544	0,037	0,754	0,147	0,586	0,026	0,479	0,054
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05307)	0,486	0,116	0,402	0,134	0,726	0,306	0,518	0,210	0,392	0,159
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05488)	0,423	0,071	0,334	0,067	0,343	0,110	0,276	0,069	0,229	0,123
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05654)	0,366	0,048	0,262	0,055	0,394	0,082	0,202	0,062	0,203	0,024
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05659)	0,406	0,040	0,434	0,095	0,610	0,033	0,522	0,014	0,349	0,030

Bảng 38. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05577)	1,159	0,247	0,977	0,076	0,855	0,034	0,886	0,010	0,748	0,014
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05307)	1,157	0,127	1,058	0,389	0,895	0,118	0,969	0,264	0,806	0,008

Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05488)	0,727	0,158	0,586	0,175	0,399	0,075	0,534	0,157	0,364	0,079
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05654)	0,949	0,282	0,645	0,293	0,534	0,292	0,542	0,281	0,429	0,231
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05659)	0,893	0,225	0,670	0,194	0,707	0,092	0,600	0,044	0,635	0,094

Bảng 39. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05577)	0,885	0,110	0,931	0,123	0,844	0,181	0,839	0,188	0,936	0,195
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05307)	0,994	0,017	1,006	0,017	0,905	0,021	0,954	0,074	0,909	0,038
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05488)	0,840	0,020	0,779	0,067	0,743	0,033	0,674	0,004	0,722	0,021
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05654)	0,912	0,007	0,933	0,004	0,794	0,071	0,806	0,011	0,832	0,042
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05659)	0,928	0,053	0,841	0,004	0,748	0,020	0,796	0,048	0,797	0,028

Bảng 40. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05577)	0,855	0,101	0,788	0,096	0,818	0,192	0,857	0,124	0,852	0,119
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05307)	1,007	0,039	0,946	0,088	0,879	0,022	0,998	0,063	0,863	0,070
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05488)	0,832	0,006	0,695	0,075	0,688	0,097	0,657	0,032	0,622	0,099
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05654)	0,865	0,018	0,804	0,017	0,698	0,056	0,760	0,014	0,682	0,015
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05659)	0,910	0,008	0,865	0,084	0,765	0,073	0,857	0,129	0,761	0,104

Bảng 41. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (3,0mg/kg AD05577)	0,951	0,136	1,091	0,150	0,860	0,220	0,991	0,288	0,925	0,258
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05307)	1,008	0,093	1,102	0,012	0,971	0,113	1,106	0,103	0,894	0,021
Nhóm 3 (3,0mg/kg AD05488)	0,934	0,051	0,926	0,020	0,891	0,092	0,872	0,085	0,805	0,081
Nhóm 4 (3,0mg/kg AD05654)	1,015	0,014	1,134	0,026	0,957	0,097	1,022	0,035	0,962	0,068
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05659)	1,188	0,065	1,085	0,099	0,928	0,045	1,105	0,208	0,952	0,024

Từng con khỉ đầu chó được cho dùng liều bất kỳ trong số AD05577, AD05307, AD05488, AD05654, hoặc AD05659 thể hiện mức giảm protein của ANGPTL3 so với các số đo trước khi dùng liều đối với tất cả các thời điểm được đo.

Ví dụ 9. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở các con khỉ đầu chó

Các tác nhân ARN can thiệp bổ sung của ANGPTL3 được đánh giá ở các con khỉ đầu chó. Vào ngày thứ 1, các động vật linh trưởng khỉ đuôi lợn (*Macaca fascicularis*) (trong bản mô tả này còn được gọi là "khỉ") được tiêm một lần dưới da 0,3ml/kg (thể tích khoảng 2 đến 3ml, tùy theo trọng lượng của con vật) chứa 2,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3, mà bao gồm AD05488, AD05743, AD05775, hoặc AD05841, từng tác nhân được bào chế trong nước muối. Mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 chứa các nucleotit đã được cải biến và bao gồm các phối tử hướng đích N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện trong các bảng 3, 4 và 5. Các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488, AD05743 và AD05775 bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến vị trí 304 của gen ANGPTL3. Tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05841 bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến vị trí 1035 của gen ANGPTL3.

Ba (3) con khỉ ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Các mẫu máu được lấy và các mẫu huyết thanh được phân tích vào các ngày thứ -14 (trước khi dùng liều), -7 (trước khi dùng liều), 1 (trước khi dùng liều), 8, 15, 22, 29 và 35. Các con khỉ bị bỏ đói qua đêm trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với từng con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm, được chia cho mức độ biểu hiện trung bình ở con vật đó trước khi điều trị (trong

trường hợp này vào ngày thứ -14, -7 và 1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị".

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 42 đến 45:

Bảng 42. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 9

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 35	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (2,0mg/kg AD05488)	0,232	0,083	0,240	0,114	0,239	0,087	0,258	0,090	0,332	0,133
Nhóm 2 (2,0mg/kg AD05743)	0,349	0,029	0,316	0,070	0,322	0,075	0,381	0,068	0,346	0,066
Nhóm 3 (2,0mg/kg AD05775)	0,463	0,089	0,352	0,053	0,330	0,053	0,365	0,106	0,379	0,111
Nhóm 4 (2,0mg/kg AD05841)	0,672	0,188	0,646	0,213	0,489	0,196	0,582	0,187	0,460	0,154

Bảng 43. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 9

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 35	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (2,0mg/kg AD05488)	0,413	0,081	0,403	0,131	0,288	0,184	0,344	0,254	0,350	0,083
Nhóm 2 (2,0mg/kg AD05743)	0,646	0,134	0,708	0,373	0,458	0,163	0,479	0,063	0,521	0,101
Nhóm 3 (2,0mg/kg AD05775)	0,466	0,209	0,427	0,065	0,552	0,254	0,391	0,056	0,431	0,150

Nhóm 4 (2,0mg/kg AD05841)	0,600	0,160	0,506	0,083	0,579	0,073	0,687	0,182	0,600	0,107

Bảng 44. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 8

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 35**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (2,0mg/kg AD05488)	0,823	0,065	0,744	0,014	0,709	0,037	0,687	0,029	0,659	0,041
Nhóm 2 (2,0mg/kg AD05743)	0,925	0,050	0,758	0,042	0,768	0,041	0,807	0,093	0,752	0,055
Nhóm 3 (2,0mg/kg AD05775)	0,965	0,067	0,811	0,058	0,811	0,075	0,813	0,015	0,770	0,022
Nhóm 4 (2,0mg/kg AD05841)	0,863	0,209	0,844	0,178	0,820	0,141	0,819	0,265	0,798	0,069

Bảng 45. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 9

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 35**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (2,0mg/kg AD05488)	0,985	0,354	0,911	0,261	0,849	0,353	0,856	0,333	0,810	0,296
Nhóm 2 (2,0mg/kg AD05743)	0,849	0,048	0,797	0,058	0,666	0,155	0,757	0,138	0,677	0,135

Nhóm 3 (2,0mg/kg AD05775)	0,904	0,078	0,871	0,161	0,737	0,085	0,781	0,055	0,723	0,042
Nhóm 4 (2,0mg/kg AD05841)	0,842	0,268	0,919	0,186	0,876	0,204	0,896	0,247	0,919	0,102

Bảng 46. LDL trung bình được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 9

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 35**	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (2,0mg/kg AD05488)	0,971	0,291	0,913	0,193	0,949	0,216	0,853	0,145	0,845	0,108
Nhóm 2 (2,0mg/kg AD05743)	1,055	0,061	0,825	0,054	0,986	0,013	0,941	0,124	0,911	0,069
Nhóm 3 (2,0mg/kg AD05775)	1,134	0,156	0,909	0,111	1,089	0,180	1,034	0,184	1,008	0,143
Nhóm 4 (2,0mg/kg AD05841)	0,918	0,135	0,953	0,193	0,980	0,069	0,894	0,270	1,002	0,048

Từng con khỉ đầu chó được cho dùng liều tác nhân bất kỳ trong số AD05488, AD05743, AD05775 và AD05841, mỗi liều ở mức liều lượng 2,0mg/kg, thể hiện mức giảm protein của ANGPTL3 so với các số đo trước khi dùng liều tại mọi thời điểm đo.

Ví dụ 10. Thử nghiệm bổ sung các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt

Để đánh giá hoạt tính *in vivo* của các tác nhân ARN can thiệp khác nữa của ANGPTL3 mà được thiết kế để hướng đích đến vị trí 304 trên gen ANGPTL3, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa 0,5mg/kg (mpk) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 47.

Bảng 47. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 10

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	0,5mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	0,5mg/kg AD05790	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	0,5mg/kg AD05791	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	0,5mg/kg AD05792	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	0,5mg/kg AD05793	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	0,5mg/kg AD05794	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
8	0,5mg/kg AD05795	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
9	0,5mg/kg AD05796	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
10	0,5mg/kg AD05797	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
11	0,5mg/kg AD05798	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
12	0,5mg/kg AD05799	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
13	0,5mg/kg AD05800	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Mỗi tác nhân trong số tác nhân ARN can thiệp bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa

(xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Như nêu trên, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được dùng liều trong thử nghiệm này bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến gen ANGPTL3 ở vị trí 304. Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Ba (3) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử nghiệm (n=3). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22, 29 và for một vài nhóm vào ngày thứ 36 (tức là chỉ các nhóm 1, 2 và 9 đến 13). Con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa to nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so với mức đó ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 48 đến 52:

Bảng 48. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 10

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,128	1,000	0,246	1,000	0,116	1,000	0,202	1,000	0,218
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,179	0,019	0,197	0,010	0,196	0,014	0,258	0,042	0,297	0,039
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05790)	0,207	0,076	0,144	0,025	0,208	0,017	0,308	0,036		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05791)	0,145	0,040	0,170	0,016	0,214	0,076	0,246	0,045		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05792)	0,195	0,049	0,192	0,097	0,171	0,046	0,309	0,184		
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05793)	0,205	0,038	0,156	0,048	0,162	0,011	0,287	0,016		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05794)	0,223	0,014	0,217	0,031	0,224	0,048	0,285	0,044		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05795)	0,246	0,076	0,343	0,021	0,288	0,042	0,453	0,134		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05796)	0,183	0,058	0,213	0,062	0,223	0,047	0,241	0,040	0,315	0,098
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05797)	0,250	0,098	0,201	0,051	0,238	0,097	0,269	0,027	0,371	0,042

Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05798)	0,175	0,018	0,167	0,015	0,228	0,044	0,233	0,069	0,242	0,033
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05799)	0,167	0,047	0,150	0,026	0,227	0,032	0,221	0,024	0,231	0,015
Nhóm 13 (0,5mg/kg AD05800)	0,194	0,013	0,196	0,050	0,214	0,029	0,227	0,053	0,235	0,005

Bảng 49. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 10

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,097	1,000	0,099	1,000	0,185	1,000	0,135	1,000	0,174
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,646	0,083	0,669	0,209	0,723	0,227	0,739	0,136	0,843	0,239
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05790)	0,832	0,086	0,784	0,172	0,974	0,242	0,718	0,085		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05791)	1,125	0,266	0,930	0,141	1,631	0,218	0,854	0,179		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05792)	0,888	0,196	0,796	0,144	1,094	0,217	0,794	0,026		
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05793)	1,143	0,137	0,972	0,116	0,998	0,280	1,028	0,408		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05794)	0,560	0,083	0,545	0,145	0,713	0,097	0,730	0,175		

Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05795)	0,739	0,072	0,753	0,078	1,034	0,121	0,842	0,065		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05796)	0,602	0,075	0,586	0,142	0,832	0,132	0,702	0,085	0,958	0,076
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05797)	0,851	0,159	0,651	0,075	0,969	0,065	0,713	0,030	0,929	0,186
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05798)	0,869	0,166	0,586	0,107	0,653	0,059	0,573	0,118	0,690	0,081
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05799)	0,683	0,092	0,593	0,166	0,751	0,061	0,546	0,075	0,725	0,179
Nhóm 13 (0,5mg/kg AD05800)	0,676	0,046	0,634	0,048	0,655	0,019	0,635	0,088	1,033	0,068

Bảng 50. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 10

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,060	1,000	0,018	1,000	0,104	1,000	0,038	1,000	0,056
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,659	0,023	0,808	0,018	0,763	0,113	0,743	0,028	0,824	0,065
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05790)	0,698	0,104	0,730	0,026	0,711	0,031	0,757	0,083		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05791)	0,664	0,035	0,694	0,062	0,631	0,041	0,677	0,046		

Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05792)	0,716	0,055	0,725	0,081	0,568	0,074	0,727	0,133		
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05793)	0,813	0,102	0,805	0,091	0,689	0,026	0,769	0,128		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05794)	0,715	0,055	0,861	0,031	0,673	0,080	0,768	0,110		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05795)	0,852	0,124	0,973	0,187	0,745	0,087	0,866	0,067		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05796)	0,666	0,113	0,793	0,047	0,595	0,054	0,735	0,082	0,795	0,125
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05797)	0,734	0,024	0,734	0,017	0,642	0,026	0,741	0,113	0,861	0,102
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05798)	0,719	0,031	0,784	0,065	0,711	0,077	0,721	0,086	0,649	0,019
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05799)	0,700	0,052	0,684	0,014	0,698	0,092	0,632	0,070	0,714	0,040
Nhóm 13 (0,5mg/kg AD05800)	0,842	0,079	0,794	0,048	0,691	0,071	0,750	0,100	0,853	0,186

Bảng 51. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 10

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**		**Ngày 36**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,090	1,000	0,014	1,000	0,123	1,000	0,058	1,000	0,036

Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,648	0,029	0,807	0,041	0,733	0,096	0,746	0,012	0,816	0,038
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05790)	0,674	0,110	0,705	0,040	0,649	0,030	0,748	0,095		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05791)	0,632	0,029	0,674	0,063	0,563	0,036	0,679	0,041		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05792)	0,676	0,055	0,683	0,086	0,509	0,061	0,712	0,135		
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05793)	0,721	0,082	0,724	0,079	0,600	0,015	0,696	0,088		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05794)	0,652	0,041	0,823	0,047	0,611	0,059	0,736	0,090		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05795)	0,757	0,117	0,905	0,189	0,644	0,074	0,817	0,085		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05796)	0,610	0,107	0,760	0,062	0,535	0,075	0,696	0,080	0,734	0,117
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05797)	0,676	0,020	0,688	0,005	0,564	0,037	0,701	0,092	0,790	0,089
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05798)	0,709	0,030	0,808	0,068	0,719	0,094	0,759	0,117	0,653	0,024
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05799)	0,666	0,085	0,674	0,039	0,695	0,083	0,667	0,088	0,707	0,033
Nhóm 13 (0,5mg/kg AD05800)	0,806	0,060	0,796	0,065	0,706	0,075	0,772	0,088	0,801	0,158

Bảng 52. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 10

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,123	1,000	0,172	1,000	0,146	1,000	0,180	1,000	0,202
Nhóm 2 (0,5mg/kg AD05488)	0,836	0,057	0,969	0,033	0,901	0,129	0,762	0,165	0,863	0,153
Nhóm 3 (0,5mg/kg AD05790)	0,922	0,174	0,944	0,082	0,916	0,126	0,899	0,153		
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05791)	0,878	0,119	0,744	0,097	0,848	0,158	0,755	0,145		
Nhóm 5 (0,5mg/kg AD05792)	0,805	0,060	0,776	0,058	0,623	0,017	0,745	0,082		
Nhóm 6 (0,5mg/kg AD05793)	0,968	0,181	0,828	0,106	0,768	0,049	0,751	0,200		
Nhóm 7 (0,5mg/kg AD05794)	0,853	0,057	0,847	0,031	0,677	0,233	0,714	0,156		
Nhóm 8 (0,5mg/kg AD05795)	1,044	0,073	0,956	0,219	0,805	0,159	0,777	0,040		
Nhóm 9 (0,5mg/kg AD05796)	0,807	0,143	0,760	0,056	0,606	0,087	0,697	0,055	0,784	0,150
Nhóm 10 (0,5mg/kg AD05797)	0,786	0,102	0,749	0,013	0,688	0,024	0,689	0,155	0,879	0,225
Nhóm 11 (0,5mg/kg AD05798)	0,879	0,159	0,896	0,203	0,648	0,039	0,738	0,055	0,762	0,065
Nhóm 12 (0,5mg/kg AD05799)	0,853	0,104	0,837	0,196	0,678	0,176	0,652	0,138	0,873	0,157
Nhóm 13 (0,5mg/kg AD05800)	0,951	0,268	0,885	0,041	0,682	0,130	0,826	0,244	1,107	0,298

Như được thể hiện trong Bảng 48 trên đây, mỗi tác nhân trong số các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 được thử làm giảm đáng kể protein của ANGPTL3 ở tất cả các thời điểm và xu hướng tương tự còn quan sát được đối với mức giảm nồng độ TG, tổng nồng độ cholesterol và nồng độ LDL.

Ví dụ 11. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt

Để đánh giá đáp ứng liều lượng của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488, chuột nhắt C57BL/6 cái sáu đến tám tuần tuổi được sử dụng. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl chứa liều mg/kg tương ứng của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, theo các nhóm dùng liều mà được liệt kê trong Bảng 53:

Bảng 53. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 11

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dùng liều
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
2	0,05mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
3	0,1mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
4	0,5mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
5	1,0mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
6	2,5mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1
7	5,0mg/kg AD05488	Tiêm một lần vào ngày thứ 1

Tác nhân ARN can thiệp được thử (AD05488) bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Bốn (4) con chuột nhắt ở mỗi nhóm được thử (n=4). Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22 và 29. Con chuột nhắt bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom. Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được

đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với từng con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W. Điều này dẫn đến mức độ biểu hiện cho mỗi thời điểm được chuẩn hóa so với mức độ ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 54 đến 58:

Bảng 54. Nồng độ trung bình của protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,291	1,000	0,170	1,000	0,224	1,000	0,293
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	0,788	0,110	0,929	0,203	1,106	0,117	0,990	0,175
Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	0,511	0,109	0,757	0,092	0,720	0,069	0,734	0,058
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	0,207	0,039	0,261	0,050	0,310	0,080	0,349	0,090
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,116	0,038	0,141	0,027	0,171	0,066	0,199	0,054
Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,064	0,010	0,047	0,012	0,056	0,009	0,063	0,002
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,018	0,005	0,019	0,004	0,029	0,010	0,031	0,003

Bảng 55. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 22		Ngày 29	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,181	1,000	0,120	1,000	0,135	1,000	0,221
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	1,296	0,168	1,274	0,180	1,202	0,016	1,999	0,356
Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	1,116	0,193	1,141	0,256	1,234	0,184	1,798	0,555
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	1,028	0,266	1,027	0,283	0,864	0,208	1,855	0,364
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,860	0,186	0,755	0,228	0,720	0,140	1,254	0,195

Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,623	0,197	0,556	0,139	0,447	0,075	0,772	0,269
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,923	0,150	0,892	0,105	0,781	0,107	1,128	0,299

Bảng 56. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,061	1,000	0,058	1,000	0,124	1,000	0,069
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	0,856	0,030	1,090	0,092	0,946	0,081	0,915	0,059
Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	0,820	0,095	0,974	0,097	0,785	0,078	0,945	0,074
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	0,740	0,061	0,918	0,081	0,897	0,102	0,883	0,071
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,610	0,072	0,816	0,074	0,857	0,099	0,920	0,063
Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,647	0,076	0,832	0,119	0,772	0,174	0,694	0,117
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,583	0,086	0,787	0,030	0,790	0,136	0,783	0,176

Bảng 57. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,054	1,000	0,049	1,000	0,101	1,000	0,070
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	0,851	0,030	1,052	0,104	0,982	0,083	0,894	0,071

Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	0,807	0,101	0,950	0,077	0,806	0,064	0,910	0,063
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	0,727	0,066	0,876	0,087	0,906	0,091	0,897	0,084
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,575	0,079	0,785	0,077	0,839	0,113	0,888	0,043
Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,618	0,069	0,787	0,109	0,782	0,181	0,701	0,116
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,534	0,082	0,717	0,018	0,760	0,140	0,759	0,156

Bảng 58. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,130	1,000	0,174	1,000	0,216	1,000	0,118
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	0,798	0,036	1,147	0,107	0,772	0,097	0,822	0,076
Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	0,878	0,160	1,153	0,172	0,732	0,183	0,845	0,202
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	0,816	0,138	1,137	0,217	0,866	0,011	0,896	0,099
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,760	0,094	1,145	0,101	0,993	0,194	1,123	0,270
Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,805	0,101	1,185	0,191	0,915	0,209	0,814	0,049
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,802	0,148	1,170	0,129	0,909	0,076	0,932	0,171

Ngoài ra, nồng độ của ARN thông tin của ANGPTL3 cũng được đánh giá. Tất cả các con chuột nhắt từ từng nhóm tương ứng bị giết vào ngày thứ 29 sau khi gom huyết thanh, gan được thu và các mẫu gan khoảng 100mg được gom và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng để phân lập ARN. Tiếp đó, lượng ARN thông tin của ANGPTL3 ở gan của con chuột nhắt được đo theo kỹ thuật RT-qPCR, kết quả của bước đo này được thể hiện trong Bảng 59 dưới đây:

Bảng 59. Nồng độ trung bình của ARN thông tin của ANGPTL3 vào ngày thứ 29, được chuẩn hóa so với đối chứng theo Ví dụ 11

	Ngày 29		
Định danh nhóm	**Lượng trung bình tương đối của ARN thông tin của ANGPTL3**	**Dao động thấp (Lỗi)**	**Dao động cao (Lỗi)**
Nhóm 1 (D5W)	1,000	0,075	0,081
Nhóm 2 (0,05mg/kg AD05488)	0,798	0,126	0,149
Nhóm 3 (0,1mg/kg AD05488)	0,563	0,054	0,059
Nhóm 4 (0,5mg/kg AD05488)	0,277	0,074	0,100
Nhóm 5 (1,0mg/kg AD05488)	0,123	0,035	0,049
Nhóm 6 (2,5mg/kg AD05488)	0,036	0,007	0,009
Nhóm 7 (5,0mg/kg AD05488)	0,038	0,011	0,016

Như được thể hiện ở các bảng 54 và 59, trong số các bảng khác, việc dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 thể hiện mức giảm cả về protein của ANGPTL3 và ARN thông tin của ANGPTL3.

Ví dụ 12. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở chuột nhắt giảm thụ thể LDL (LDLR)

Để đánh giá tác động của việc dùng tác nhân ARN can thiệp ở mô hình bệnh, chuột nhắt có đột biến di truyền về thụ thể LDL (trong bản mô tả này còn được gọi là chuột nhắt LDLR KO) nhận được trên thị trường (do The Jackson Laboratory cung cấp). Chuột nhắt LDLR KO là đồng hợp tử đối với đột biến $Ldlr^{tm1Her}$ và có nồng độ cholesterol trong huyết thanh cao, đặc biệt là nếu được đặt ở chế độ dinh dưỡng giàu chất béo. Trong thời gian ba tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm này, ba mươi chín (39) con chuột nhắt LDLR KO được đặt lên chế độ dinh dưỡng giàu chất béo (Teklad Custom Diets TD.88137). Thêm tám (8) con chuột nhắt LDLR KO được đặt lên chế độ thức ăn viên bình thường trong cùng khoảng thời

gian ba tuần. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày thứ -15 và ngày -1 sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Vào ngày thứ 1, mỗi con chuột được cho dùng dưới da một lần 200µl/30g thể trọng con vật chứa liều mg/kg tương ứng của tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), đối chứng (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp, hoặc tác nhân ARN can thiệp đối chứng mà bao gồm trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến hệ gen của virut gây bệnh viêm gan B (HBV). Tiêm lần thứ hai cùng chế phẩm đó cho con vật vào ngày thứ 29. Phác đồ liều dùng để nghiên cứu được nêu trong Bảng 60 dưới đây:

Bảng 60. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 12

Nhóm	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng	Chế độ dinh dưỡng	Chế độ dùng liều	Số lượng chuột nhắt LDL KO (n=)
1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Chế độ dinh dưỡng giàu chất béo ("kiểu Tây")	Tiêm vào ngày thứ 1, các con vật còn lại được tiêm lần thứ hai vào ngày thứ 29	13
2	3,0mg/kg AD05488	Chế độ dinh dưỡng giàu chất béo ("kiểu Tây")	Tiêm vào ngày thứ 1, các con vật còn lại được tiêm lần thứ hai vào ngày thứ 29	13
3	3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng hướng đến HBV	Chế độ dinh dưỡng giàu chất béo ("kiểu Tây")	Tiêm vào ngày thứ 1, các con vật còn lại được tiêm lần thứ hai vào ngày thứ 29	13
4	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp)	Chế độ thức ăn viên thông thường	Tiêm vào ngày thứ 1 và tiêm lần thứ hai một lần vào ngày thứ 29	4
5	3,0mg/kg AD05488	Chế độ thức ăn viên thông thường	Tiêm vào ngày thứ 1 và tiêm lần thứ hai vào ngày thứ 29	4

Từng con chuột được duy trì ở chế độ dinh dưỡng tương ứng của nó trong suốt khoảng thời gian thử nghiệm. Tác nhân ARN can thiệp được thử (AD05488) bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22, 29 (trước liều thứ hai), 36, 43, 50 và 57. Con chuột nhắt LDLR KO bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ

trước mỗi lần gom. Vào ngày thứ 15, bốn (4) con chuột nhắt LDLR KO từ các nhóm 1, 2 và 3 (tức là các nhóm được dùng chế độ dinh dưỡng giàu chất béo "kiểu Tây") bị giết sau gom khi huyết thanh và vào ngày thứ 29, thêm bốn (4) con chuột nhắt LDLR KO từ các nhóm 1, 2 và 3 bị giết sau khi gom huyết thanh, nhằm mục đích thực hiện các đánh giá về ARN thông tin.

Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với mỗi con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lượng protein của ANGPTL3, TG, tổng lượng cholesterol, HDL, hoặc LDL tương ứng đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện trung bình ở con vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này là trung bình của ngày -15 và ngày -1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị."

Tiếp đó, mức độ biểu hiện tại thời điểm cụ thể được chuẩn hóa so với nhóm đối chứng D5W mà được dùng cùng chế độ dinh dưỡng (tức là chế độ dinh dưỡng giàu chất béo "kiểu Tây" hoặc chế độ dinh dưỡng viên thông thường) bằng cách chia tỷ lệ "đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị" đối với từng con vật cho tỷ lệ trung bình "đã được chuẩn hóa so với điều trị sơ bộ" của tất cả chuột nhắt thuộc nhóm đối chứng D5W trên cùng chế độ dinh dưỡng tương ứng, tạo ra mức độ biểu hiện cho từng thời điểm đã được chuẩn hóa so với mức độ ở nhóm đối chứng.

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 61 đến 65:

Bảng 61. Protein trung bình của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng (chế độ dinh dưỡng khớp) theo Ví dụ 12

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,130	1,000	0,125	1,000	0,190	1,000	0,127
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,013	0,008	0,009	0,007	0,011	0,006	0,011	0,005
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,958	0,093	1,116	0,126	0,925	0,218	0,962	0,268
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,094	1,000	0,061	1,000	0,140	1,000	0,277
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,042	0,013	0,037	0,013	0,043	0,017	0,060	0,026
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**		**Ngày 57**	
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,182	1,000	0,266	1,000	0,174	1,000	0,237
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,005	0,001	0,005	0,002	0,005	0,003	0,007	0,004
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,356	0,438	1,371	0,381	1,230	0,331	1,006	0,373

Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,183	1,000	0,114	1,000	0,047	1,000	0,149
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,024	0,010	0,024	0,008	0,032	0,008	0,037	0,016

Bảng 62. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng (khớp chế độ dinh dưỡng) theo Ví dụ 12

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,272	1,000	0,381	1,000	0,276	1,000	0,265
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,121	0,022	0,086	0,027	0,094	0,032	0,096	0,027
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,923	0,345	0,864	0,321	0,735	0,210	0,775	0,174
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,172	1,000	0,092	1,000	0,099	1,000	0,138
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,472	0,039	0,503	0,018	0,473	0,086	0,480	0,052
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**		**Ngày 57**	
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,331	1,000	0,363	1,000	0,377	1,000	0,476

Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,104	0,031	0,084	0,025	0,091	0,027	0,079	0,025
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,746	0,171	0,520	0,097	0,683	0,104	0,713	0,154
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,096	1,000	0,241	1,000	0,043	1,000	0,289
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,548	0,051	0,348	0,053	0,625	0,061	0,438	0,087

Bảng 63. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng (khớp chế độ dinh dưỡng) theo Ví dụ 12

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,101	1,000	0,142	1,000	0,187	1,000	0,161
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,524	0,045	0,438	0,034	0,410	0,037	0,410	0,058
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,942	0,125	0,969	0,188	0,980	0,177	1,017	0,198
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,072	1,000	0,052	1,000	0,102	1,000	0,088

Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,645	0,100	0,683	0,100	0,691	0,122	0,636	0,083
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**		**Ngày 57**	
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,100	1,000	0,158	1,000	0,176	1,000	0,213
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,438	0,042	0,363	0,043	0,374	0,055	0,341	0,058
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,029	0,143	0,847	0,105	0,932	0,129	0,860	0,124
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,150	1,000	0,180	1,000	0,115	1,000	0,088
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,758	0,114	0,657	0,161	0,824	0,135	0,684	0,096

Bảng 64. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng (khớp chế độ dinh dưỡng) theo Ví dụ 12

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**HDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,061	1,000	0,083	1,000	0,083	1,000	0,072
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,693	0,042	0,735	0,066	0,716	0,062	0,711	0,078

Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,869	0,177	0,870	0,136	0,908	0,122	0,919	0,155
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,016	1,000	0,024	1,00	0,053	1,000	0,068
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,645	0,069	0,745	0,088	0,766	0,087	0,737	0,088

Bảng 65. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị và đối chứng (khớp chế độ dinh dưỡng) theo Ví dụ 12

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**LDL trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (D5W) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	1,000	0,105	1,000	0,133	1,000	0,195	1,000	0,192
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,547	0,060	0,476	0,041	0,429	0,054	0,419	0,075
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV) (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo)	0,959	0,150	1,000	0,207	1,004	0,197	1,063	0,230
Nhóm 4 (D5W) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	1,000	0,134	1,000	0,088	1,000	0,160	1,000	0,160
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488) (chế độ dinh dưỡng thông thường)	0,558	0,116	0,606	0,107	0,662	0,147	0,563	0,091

Như được thể hiện trong các bảng 61 đến 65, các nhóm được dùng liều 3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 (tức là nhóm 2 và nhóm 5) thể hiện mức giảm đáng kể về nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ TG và tổng lượng cholesterol ở các mẫu này. Các con chuột nhắt LDLR KO theo chế độ dinh dưỡng giàu chất béo "kiểu Tây" thể hiện nồng độ giảm đặc biệt, với mức giảm khoảng 99%, về lượng protein của ANGPTL3 vào ngày thứ 57 (0,007) so với đối chứng do dùng hai liều 3mg/kg tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488. Cũng cần phải lưu ý rằng nhóm 3, mà bao gồm cả tác nhân ARN can thiệp đối chứng mà bao gồm các trình tự nucleotit được thiết kế để hướng đích đến ARN thông tin của HBV, được thực hiện như mong đợi và hầu như không ức chế ANGPTL3.

Ngoài ra, nồng độ của ARN thông tin của ANGPTL3 cũng được đánh giá. Vào ngày thứ 15, bốn (4) chuột nhắt bị giết từ từng nhóm trong số các nhóm 1, 2 và 3. Vào ngày thứ 29, thêm bốn (4) con chuột nhắt bị giết từ từng nhóm trong số các nhóm 1, 2 và 3. Vào ngày thứ 57, tất cả các con vật từ tất cả các nhóm bị giết. Sau khi bị giết, gan được thu gom và các mẫu gan khoảng 100mg từ thùy giữa được gom và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng để phân lập ARN. Tiếp đó, lượng ARN thông tin của ANGPTL3 ở gan của con chuột nhắt được đo theo kỹ thuật RT-qPCR và được chuẩn hóa so với lượng ARN thông tin của con chuột nhắt thuộc nhóm 1 (chế độ dinh dưỡng giàu chất béo "kiểu Tây"; dùng D5W; giết vào ngày 15), kết quả được thể hiện trong Bảng 66 dưới đây:

Bảng 66. Nồng độ trung bình của ARN thông tin của ANGPTL3 vào ngày thứ 29, đã được chuẩn hóa so với đối chứng theo Ví dụ 12

Định danh nhóm	**Ngày giết**	**Số lượng con vật (n=)**	**Lượng trung bình tương đối của ARN thông tin của ANGPTL3**	**Dao động thấp (Lỗi)**	**Dao động cao (lỗi)**
Nhóm 1 (D5W, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 15)	15	4	1,000	0,213	0,271
Nhóm 1 (D5W, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 29)	29	4	1,133	0,074	0,079
Nhóm 1 (D5W, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 57)	57	5	0,949	0,106	0,119

Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 15)	15	4	0,019	0,006 0,009
Nhóm 2 (3,0mg/kg AD05488, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 29)	29	4	0,032	0,007 0,009
Nhóm 2B (3,0mg/kg AD05488, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 57)	57	5	0,024	0,005 0,006
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 15)	15	4	1,044	0,138 0,159
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 29)	29	4	1,095	0,206 0,254
Nhóm 3 (3,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp đối chứng HBV, chế độ dinh dưỡng giàu chất béo) (giết vào ngày 57)	57	5	0,994	0,134 0,155
Nhóm 4 (D5W, viên bình thường)	57	4	1,397	0,055 0,057
Nhóm 5 (3,0mg/kg AD05488, viên bình thường)	57	4	0,060	0,009 0,010

Việc dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 thể hiện mức giảm đáng kể về nồng độ của ARN thông tin của ANGPTL3 ở các con vật theo chế độ dinh dưỡng giàu chất béo "kiểu Tây" và động vật theo chế độ dinh dưỡng hạt thông thường.

Ví dụ 13. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 in vivo ở khỉ Rhesus được nuôi bằng chế độ dinh dưỡng giàu fructoza siro ngô (HFCS)

Tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 được đánh giá tiếp ở con khỉ Rhesus được cho dùng siro ngô có hàm lượng fructoza cao (HFCS). Con khỉ Rhesus được áp dụng chế độ dinh dưỡng HFCS 37 ngày trước khi dùng liều. Đã biết rằng con vật này phát triển nồng độ triglyxerit huyết tương tăng hơn 180mg/dl theo chế độ dinh dưỡng HFCS. Vào ngày thứ 1 và lần nữa vào ngày thứ 29, bốn (4) con khỉ Rhesus được tiêm dưới da 4,0mg/kg tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 đã được bào chế trong nước muối (n=4). Thêm hai con khỉ Rhesus được dùng đối chứng nước muối thông thường. Tác nhân ARN

can thiệp của ANGPTL3 AD05488 chứa các nucleotit đã được cải biến và bao gồm các phối tử hướng đích N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5′ của sợi có nghĩa, như được thể hiện trong các bảng 3, 4 và 5.

Các mẫu máu khi đói được lấy để phân tích và các mẫu huyết thanh được phân tích vào các ngày thứ -8 (trước khi dùng liều), 8, 15, 21, 29 và 36. Mức độ biểu hiện ANGPTL3, triglyxerit, tổng lượng cholesterol, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với từng con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lần lượt nồng độ của ANGPTL3 protein, triglyxerit, HDL và tổng lượng cholesterol, đối với mỗi con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở động vật đó trước khi điều trị (trong trường hợp này vào ngày thứ -8) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị."

Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện dưới đây trong các bảng 67 đến 71:

Bảng 67. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 13 (nhịn đói)

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 21		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đối chứng nước muối)	1,087	0,419	1,282	0,436	1,214	0,334	1,363	0,230	1,134	0,248
Nhóm 2 (4,0mg/kg AD05488)	0,229	0,082	0,154	0,090	0,116	0,080	0,114	0,047	0,064	0,044

Bảng 68. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 13 (nhịn đói)

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 21		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đối chứng nước muối)	0,743	0,055	0,717	0,054	1,017	0,155	0,758	0,263	0,659	0,111
Nhóm 2 (4,0mg/kg AD05488)	0,351	0,241	0,244	0,094	0,233	0,089	0,302	0,192	0,177	0,076

Bảng 69. Cholesterol trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 13 (nhịn đói)

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 21		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đối chứng nước muối)	0,972	0,050	0,944	0,079	0,957	0,0,18	0,882	0,021	0,894	0,038
Nhóm 2 (4,0mg/kg AD05488)	0,734	0,200	0,641	0,174	0,579	0,107	0,549	0,090	0,459	0,086

Bảng 70. HDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 13 (nhịn đói)

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 21		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đối chứng nước muối)	1,082	0,098	1,071	0,111	1,003	0,158	1,025	0,131	1,027	0,071
Nhóm 2 (4,0mg/kg AD05488)	1,202	0,276	1,091	0,322	0,921	0,296	0,730	0,232	0,798	0,349

Bảng 71. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 13 (nhịn đói)

	Ngày 8		Ngày 15		Ngày 21		Ngày 29		Ngày 36	
Định danh nhóm	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Chol trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đối chứng nước muối)	0,892	0,060	0,928	0,046	0,823	0,034	0,804	0,076	0,804	0,172
Nhóm 2 (4,0mg/kg AD05488)	0,973	0,475	0,909	0,390	0,908	0,437	0,955	0,520	0,710	0,499

Con khỉ Rhesus được dùng AD05488 ở mức liều lượng 4,0mg/kg thể hiện mức giảm đáng kể về protein của ANGPTL3 so với các số đo trước khi dùng liều tại mọi thời điểm đo. Ngoài ra, mức giảm về triglyxerit và tổng nồng độ cholesterol cũng là rõ ràng.

Ví dụ 14. Thử nghiệm các tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 và Statins in vivo ở con chuột nhắt giảm thụ thể LDL (LDLR)

Để đánh giá tác động của việc dùng đồng thời của các tác nhân ARN can thiệp và statins ở mẫu bệnh, chuột nhắt LDLR KO được nhận từ thị trường (do The Jackson Laboratory cung cấp). Trong khoảng thời gian ba tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm này, bốn mươi mốt (41) con chuột nhắt LDLR KO đực 7 đến 8 tuần tuổi được áp dụng chế độ dinh dưỡng giàu chất béo ("kiểu Tây") (chế độ dinh dưỡng tùy chỉnh Teklad TD.88137) và duy trì ở chế độ dinh dưỡng này trong toàn bộ khoảng thời gian thử nghiệm. Các mẫu huyết thanh trước khi dùng liều được lấy vào ngày 1 của quá trình nghiên cứu sau khi nhịn đói trong thời gian bốn giờ. Phác đồ liều dùng cho thử nghiệm được nêu trong Bảng 72 dưới đây:

Bảng 72. Các nhóm dùng liều theo Ví dụ 14

Nhóm	Liều Atorvastatin và Chế độ dùng liều	Tác nhân ARN can thiệp và liều lượng Chế độ dùng liều	Chuột nhắt LDL KO (n=)
1	Chất dẫn qua đường miệng được dùng hằng ngày bắt đầu vào ngày thứ 1	D5W (không có tác nhân ARN can thiệp) Tiêm vào ngày thứ 23	7
2	N/A	Một liều 2,5mg/kg AD05488 Tiêm vào ngày thứ 23	7
3	10mg/kg atorvastatin đưa vào qua đường miệng được dùng hằng ngày từ ngày thứ 1	Một liều 2,5mg/kg AD05488 Tiêm vào ngày thứ 23	8
4	20mg/kg* atorvastatin qua đường miệng được dùng hằng ngày từ ngày thứ 1	Một liều 2,5mg/kg AD05488 Tiêm vào ngày thứ 23	6
5	10mg/kg atorvastatin đưa vào qua đường miệng được dùng hằng ngày từ ngày thứ 1	N/A	7
6	20mg/kg* atorvastatin đưa vào qua đường miệng được dùng hằng ngày từ ngày thứ 1	N/A	6

* chuột nhắt được điều trị ở mức 40mg/kg trong thời gian 11 ngày, tiếp đó được chuyển sang mức 20mg/kg sau đó.

Chất dẫn được dùng qua đường miệng trong thử nghiệm là hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 dung dịch Ora-Plus®:Ora-Sweet®, mà được thu nhận từ thị trường. Đối với chế phẩm để dùng atorvastatin qua đường miệng, liều mong muốn tương ứng của atorvastatin trước hết được hòa tan trong nước vô trùng (0,3ml nước cho mỗi 1ml chế phẩm mong muốn) được xoáy đến trơn tru, tiếp theo bổ sung hỗn hợp gồm dung dịch Ora-Plus®:Ora-Sweet® theo tỷ lệ 1:1 (0,7 ml chất dẫn cho mỗi 1ml chế phẩm mong muốn) và được quay. Vào ngày thứ 1 và đối với từng ngày tiếp sau, liều qua đường miệng được dùng cho từng nhóm trong số các nhóm, trừ nhóm 2. Vào ngày thứ 23, các nhóm 1, 2, 3 và 4 được dùng dưới da một lần liều 2,5mg/kg (dung dịch 31,25µg/ml) tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 trong D5W (đextroza trong 5% nước), hoặc đối chứng chất dẫn (D5W) không chứa tác nhân ARN can thiệp.

Tác nhân ARN can thiệp được thử nghiệm (AD05488) bao gồm trình tự đã được cải biến và phối tử hướng đích chứa N-axetyl-galactosamin đã tiếp hợp với đầu tận cùng 5' của sợi có nghĩa (xem các bảng 3, 4 và 5 về các trình tự đã được cải biến và các cấu trúc phối tử hướng đích). Việc tiêm được thực hiện giữa da và cơ (tức là tiêm dưới da) vào phần da chùng trên vùng cổ và vai. Huyết thanh được gom vào các ngày thứ 8, 15, 22 (trước khi tiêm ARN can thiệp), 29, 36, 43 và 50. Con chuột nhắt LDLR KO bị bỏ đói trong thời gian bốn giờ trước mỗi lần gom.

Lượng protein của ANGPTL3 trong huyết thanh được đo theo thử nghiệm ELISA (do R&D Systems cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất. Trong số các dấu hiệu sinh học khác, triglyxerit, tổng lượng cholesterol và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh được đo trên Cobas® Integra 400 (do Roche Diagnostics cung cấp), theo đề xuất của nhà sản xuất.

Nồng độ protein ANGPTL3, nồng độ triglyxerit, tổng nồng độ cholesterol, nồng độ HDL và nồng độ LDL đối với từng con vật được chuẩn hóa. Để chuẩn hóa, lượng protein của ANGPTL3, TG, tổng lượng cholesterol, hoặc LDL đối với từng con vật tại một thời điểm được chia cho mức độ biểu hiện ở con vật đó trước khi điều trị mà (trong trường hợp này,

nồng độ trước khi dùng liều vào ngày thứ 1) để xác định tỷ lệ giữa mức độ biểu hiện đã "được chuẩn hóa so với trước khi điều trị". Dữ liệu thử nghiệm nêu trong ví dụ này được thể hiện trong các bảng 73 đến 76 dưới đây:

Bảng 73. Protein của ANGPTL3 đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 14

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**ANGPTL3 trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	1,511	0,236	1,787	0,263	1,680	0,273	1,650	0,237
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	1,419	0,224	1,584	0,214	1,658	0,295	0,023	0,008
Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	1,597	0,344	1,765	0,363	1,681	0,419	0,015	0,005
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	1,683	0,216	1,999	0,282	1,675	0,376	0,022	0,042
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	1,577	0,295	1,839	0,319	1,693	0,270	1,764	0,283
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	1,553	0,673	1,924	0,836	1,871	0,604	1,767	0,770
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**			
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	1,604	0,307	1,784	0,460	1,622	0,387		

Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	0,012	0,004	0,020	0,014	0,026	0,005	
Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,005	0,001	0,007	0,003	0,010	0,002	
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,004	0,002	0,005	0,001	0,010	0,004	
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	1,851	0,384	1,758	0,441	1,878	0,342	
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	1,981	0,775	1,935	0,619	1,847	0,610	

Bảng 74. Triglyxerit trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 14

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**TG trung bình**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	0,711	0,151	0,826	0,193	1,009	0,304	0,753	0,219
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,988	0,253	1,247	0,330	1,524	0,189	0,166	0,023

Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin; vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng, 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,613	0,338	0,436	0,213	0,614	0,162	0,072	0,020
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,567	0,233	0,526	0,280	0,748	0,208	0,071	0,021
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,667	0,353	0,601	0,319	1,086	0,546	0,803	0,297
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,477	0,328	0,362	0,200	0,505	0,248	0,552	0,250
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**			
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	1,060	0,388	0,986	0,251	0,948	0,239		
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	0,125	0,037	0,139	0,034	0,153	0,012		
Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,058	0,013	0,076	0,019	0,065	0,016		
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,058	0,011	0,089	0,024	0,082	0,016		

Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,958	0,558	0,862	0,338	0,977	0,634	
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng gavage; không tiêm)	0,598	0,260	0,603	0,194	0,677	0,219	

Bảng 75. Tổng trung bình cholesterol đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 14

	Ngày 8		**Ngày 15**		**Ngày 22**		**Ngày 29**	
Định danh nhóm	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**	**Tổng trung bình Chol**	**Dao động chuẩn (+/-)**
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	0,996	0,107	1,009	0,192	1,142	0,183	1,087	0,187
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	0,962	0,109	1,122	0,133	1,261	0,160	0,645	0,092
Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,763	0,204	0,620	0,166	0,758	0,108	0,444	0,074
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,682	0,171	0,622	0,200	0,857	0,326	0,448	0,141
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,821	0,244	0,774	0,257	0,980	0,359	0,943	0,318

Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,586	0,248	0,620	0,190	0,767	0,220	0,761	0,157
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**			
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	1,201	0,223	1,237	0,230	1,125	0,309		
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	0,518	0,085	0,512	0,082	0,515	0,073		
Nhóm 3 (đưa 10mg/kgv atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,362	0,070	0,331	0,054	0,322	0,048		
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,295	0,045	0,293	0,036	0,310	0,043		
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào hằng dạ dày ngày qua đường miệng; không tiêm)	1,105	0,365	0,998	0,276	0,987	0,376		
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,825	0,082	0,767	0,148	0,807	0,114		

Bảng 76. LDL trung bình đã được chuẩn hóa so với trước khi điều trị theo Ví dụ 14

	Ngày 8	Ngày 15	Ngày 22	Ngày 29

Định danh nhóm	LDL trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	LDL trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	LDL trung bình	Dao động chuẩn (+/-)	LDL trung bình	Dao động chuẩn (+/-)
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	0,951	0,138	0,969	0,238	1,044	0,222	1,093	0,243
Nhóm 2 (không đưa AD05488 vào dạ dày; 2,5mg/kg)	0,893	0,107	1,051	0,126	1,113	0,178	0,653	0,119
Nhóm 3 (đưa 10mg/kgv atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,692	0,170	0,537	0,154	0,659	0,112	0,422	0,097
Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,572	0,193	0,515	0,222	0,755	0,388	0,434	0,166
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,778	0,255	0,695	0,266	0,861	0,365	0,881	0,362
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,490	0,254	0,556	0,195	0,687	0,209	0,700	0,171
	Ngày 36		**Ngày 43**		**Ngày 50**			
Nhóm 1 (đưa chất dẫn vào dạ dày hằng ngày; tiêm D5W)	1,130	0,237	1,242	0,286	1,050	0,348		
Nhóm 2 (không đưa vào dạ dày; 2,5mg/kg AD05488)	0,492	0,103	0,443	0,166	0,480	0,086		
Nhóm 3 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,312	0,083	0,264	0,055	0,256	0,050		

Nhóm 4 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; 2,5mg/kg AD05488 vào ngày thứ 23)	0,240	0,060	0,217	0,038	0,242	0,029	
Nhóm 5 (đưa 10mg/kg atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,996	0,357	0,929	0,303	0,872	0,356	
Nhóm 6 (đưa 20mg/kg* atorvastatin vào dạ dày hằng ngày qua đường miệng; không tiêm)	0,716	0,071	0,689	0,153	0,687	0,100	

Các con chuột được dùng atorvastatin hằng ngày thể hiện mức giảm lần lượt khoảng 40% đến 60% triglyxerit, giảm 23% đến 40% tổng lượng cholesterol và giảm khoảng 30% đến 45% LDL. Con chuột nhắt được điều trị bằng các liều lượng atorvastatin cao hơn thường tạo ra mức giảm sâu hơn.

Việc dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 và dùng đồng thời atorvastatin (tức là nhóm 3 và nhóm 4) thể hiện các tác dụng bổ trợ đối với số đo lipit. Ví dụ, đối với các nhóm mà tham gia vào việc dùng đồng thời atorvastatin và tác nhân ARN can thiệp, tổng cộng mức giảm triglyxerit, tổng lượng cholesterol và LDL, lần lượt là ~95%, ~70% và ~80%. Các thông số biên dạng lipit và việc dùng đồng thời atorvastatin là tốt hơn một chút so với việc chỉ dùng riêng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488. Ngoài ra, các nhóm với tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3 AD05488 thể hiện mức giảm rõ ràng hơn về nồng độ protein ANGPTL3, trong khi không thấy mức giảm ở protein của ANGPTL3 ở nhóm mà không dùng tác nhân ARN can thiệp của ANGPTL3.

Các phương án khác

Cần phải hiểu rằng trong khi sáng chế đã được bộc lộ cùng với mô tả chi tiết, phần mô tả trên đây chỉ nhằm để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế, mà 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 các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây.

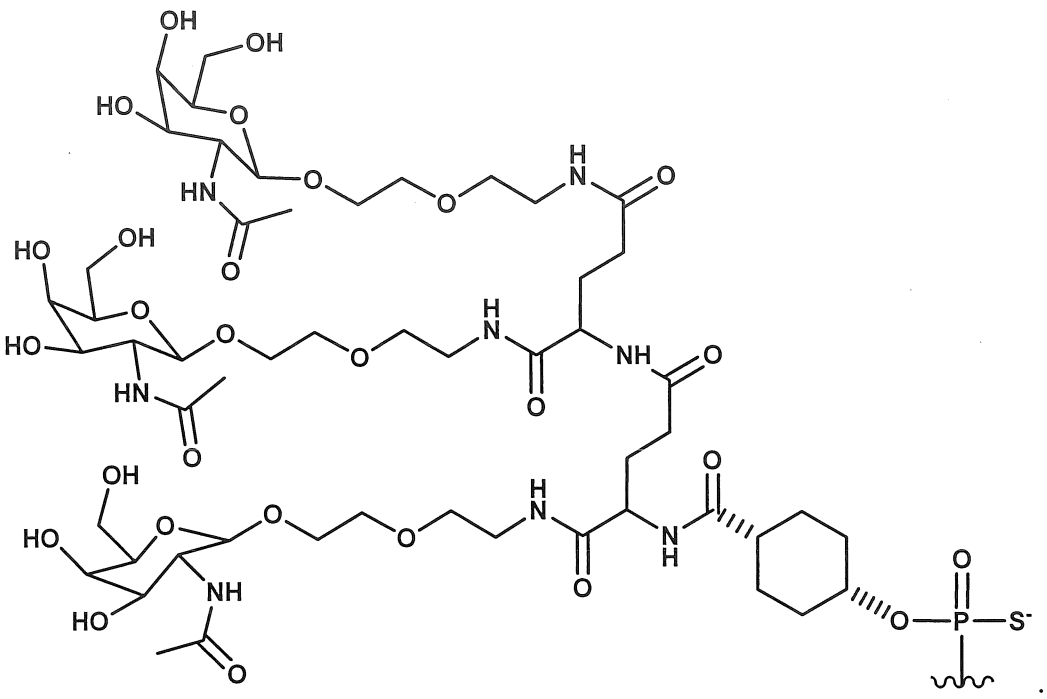
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tác nhân ARN can thiệp để ức chế biểu hiện của gen ANGPTL3, chứa:

sợi đối nghĩa mà bao gồm trình tự nucleotit cải biến (5′ → 3′) usAfscsUfgAfuCfaA-faUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2), và

sợi có nghĩa mà bao gồm trình tự (5′ → 3′) (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuu-gaucaguas(invAb) (SEQ ID NO:300);

trong đó a là 2′-O-metyl ađenosin; c là 2′-O-metyl xytiđin; g là 2′-O-metyl guanosin; u là 2′-O-metyl uriđin, Af là 2′-flo ađenosin, Cf là 2′-flo xytiđin; Gf là 2′-flo guanosin; Uf là 2′-flo uriđin; s là liên kết phosphorothioat; (invAb) là gốc đeoxyriboza phi cơ bản đã được nghịch chuyển; và (NAG37)s có cấu trúc hóa học dưới đây:



2. Muối dược dụng của tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1.

3. Muối dược dụng theo điểm 2, trong đó muối dược dụng là muối natri.

4. Dược phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp theo điểm 1 và tá dược dược dụng.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó tá dược dược dụng chứa nước muối.

6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó tá dược dược dụng chứa nước để tiêm.

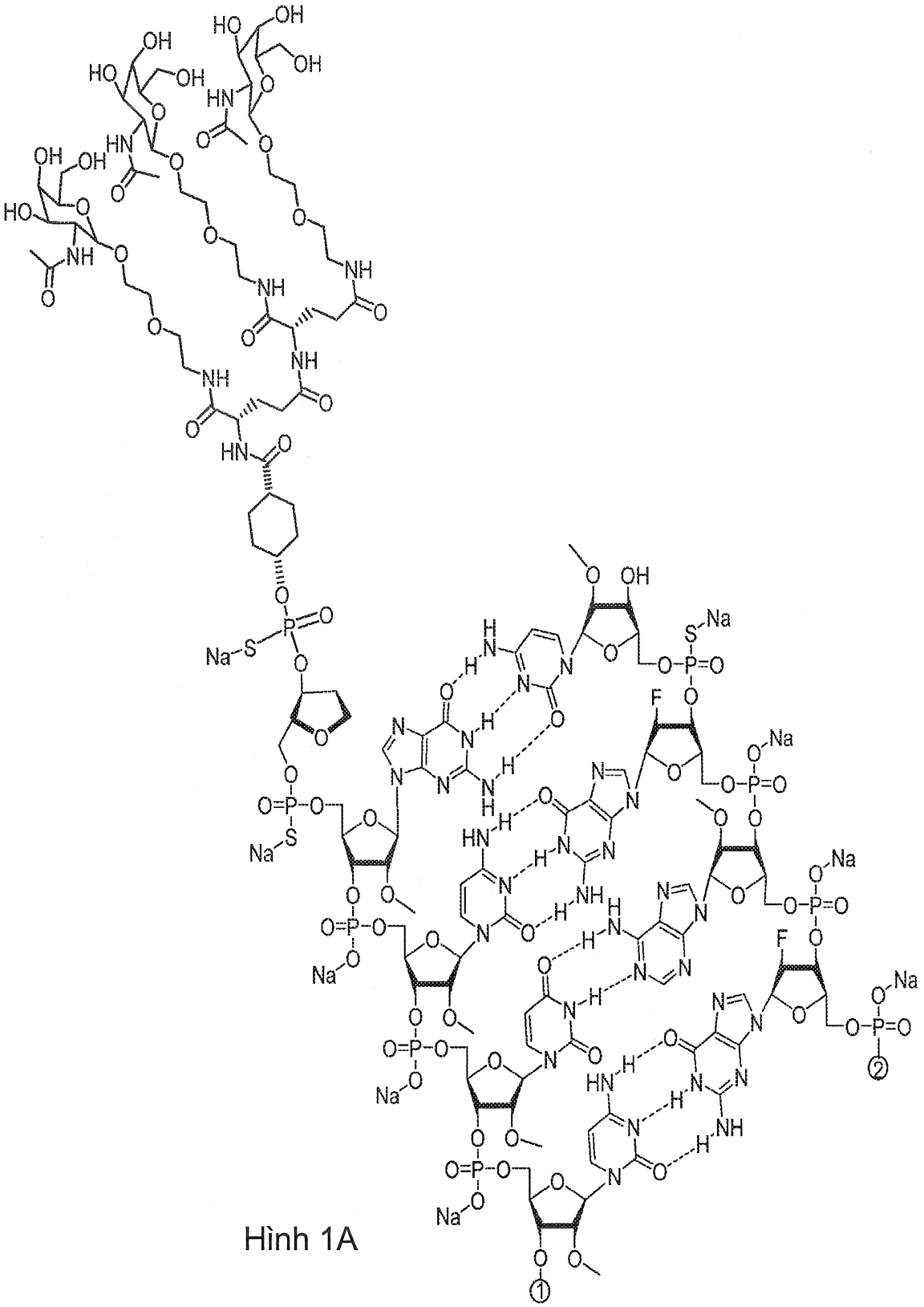
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó còn chứa tác nhân đệm dược dụng.

8. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó tá dược dược dụng chứa nước muối đã được đệm.

9. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm được bao gói trong xi lanh đã nạp trước.

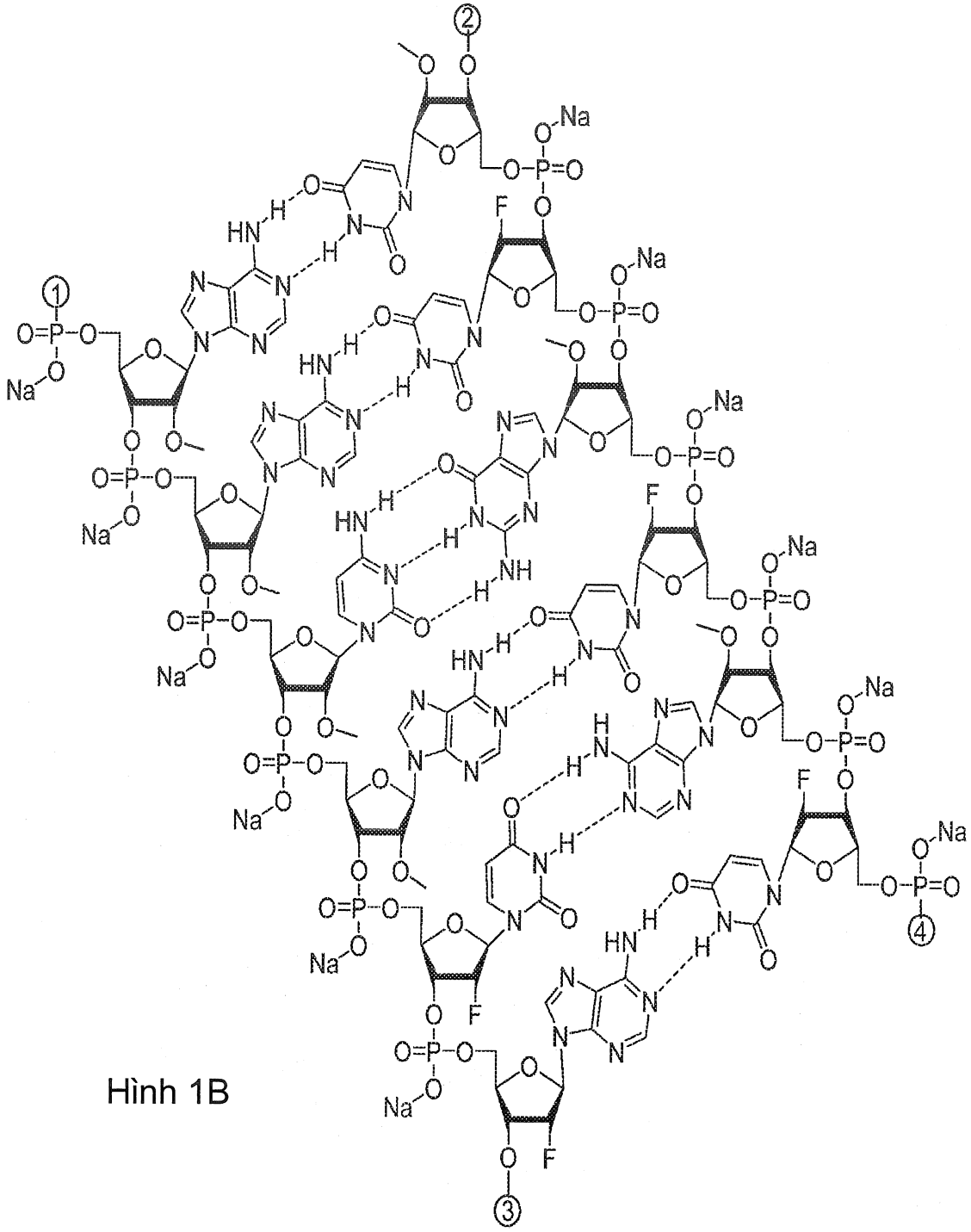
10. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm được bao gói trong lọ.

1/20



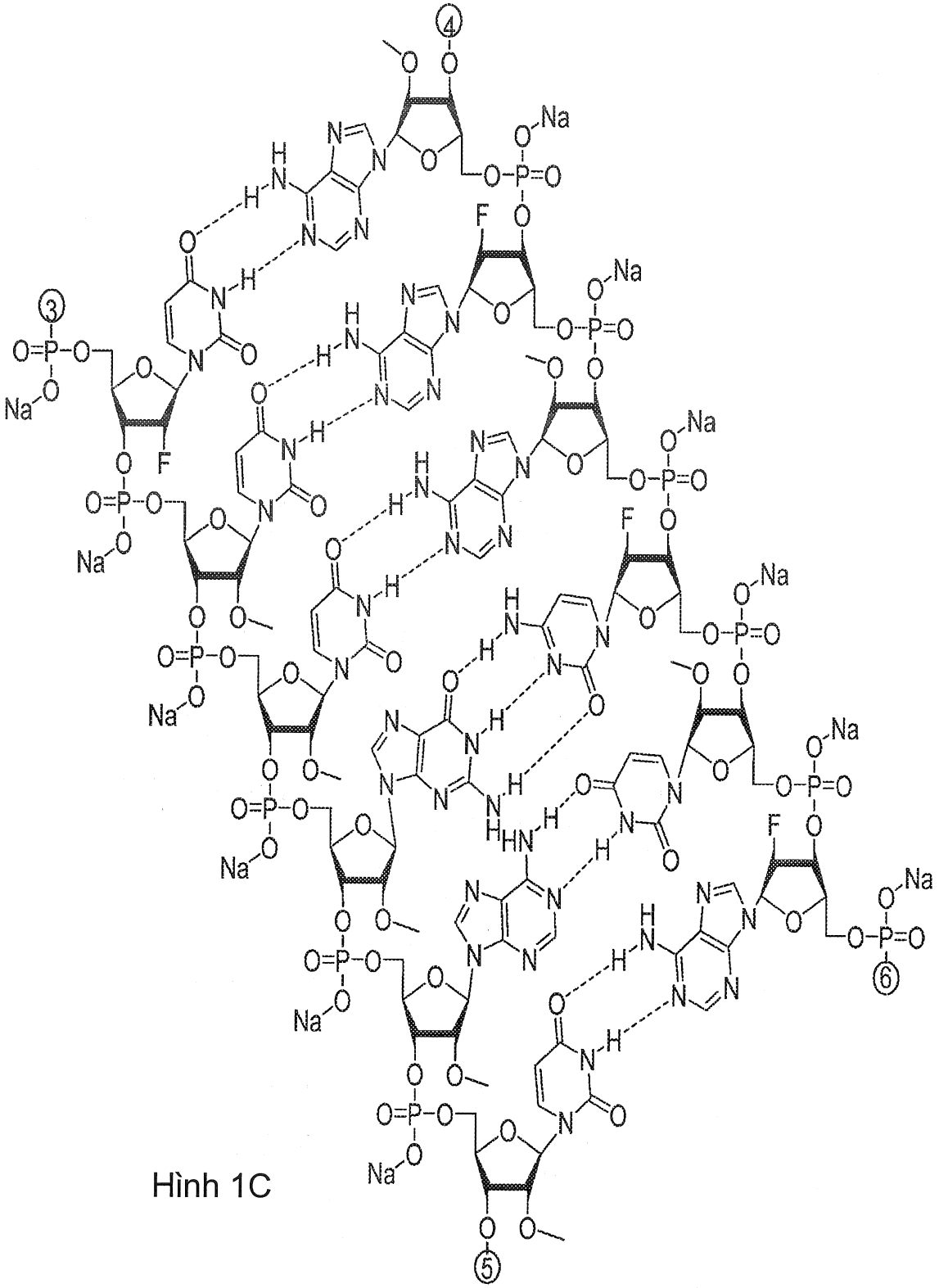
Hình 1A

2/20



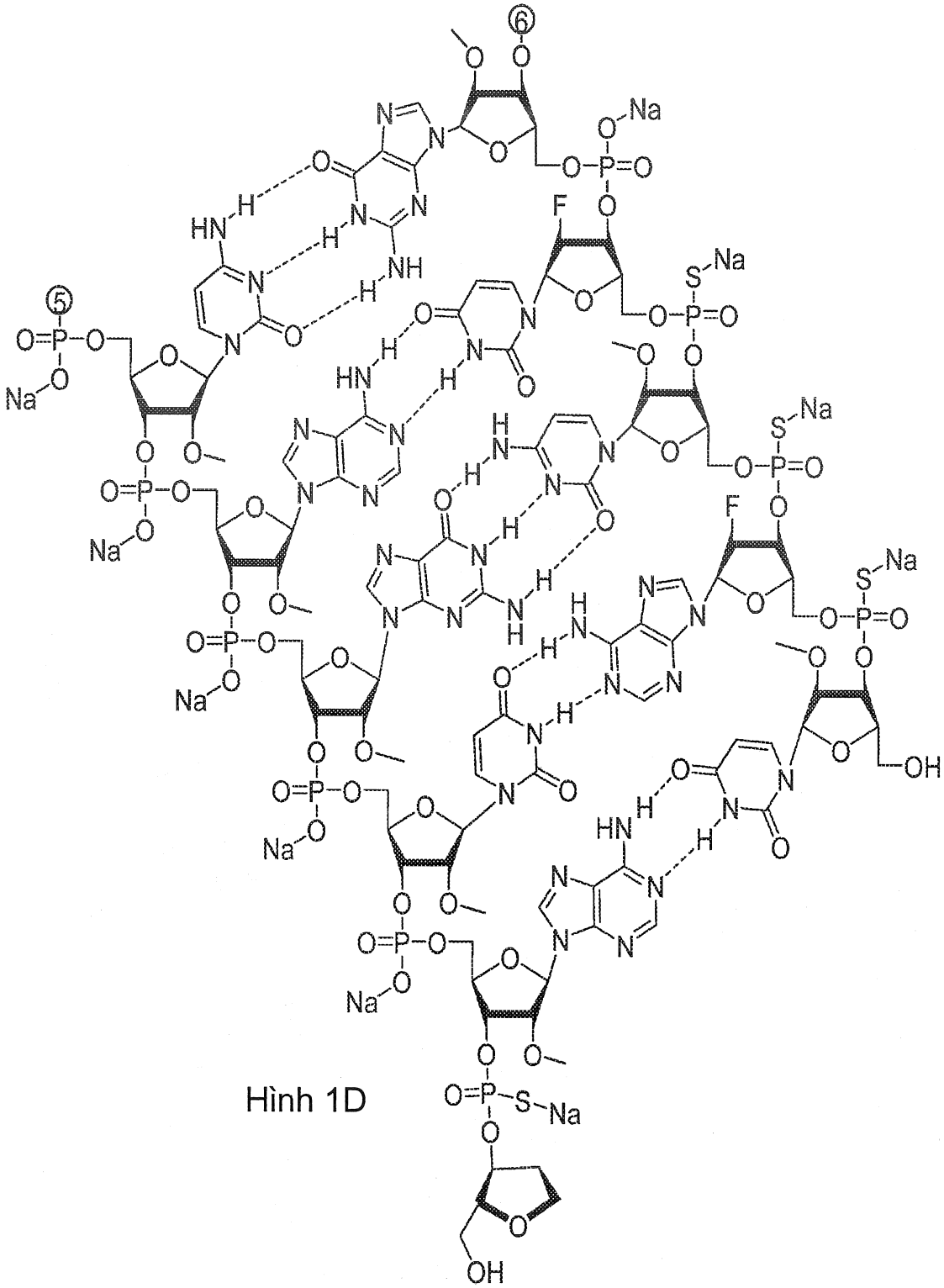
Hình 1B

3/20

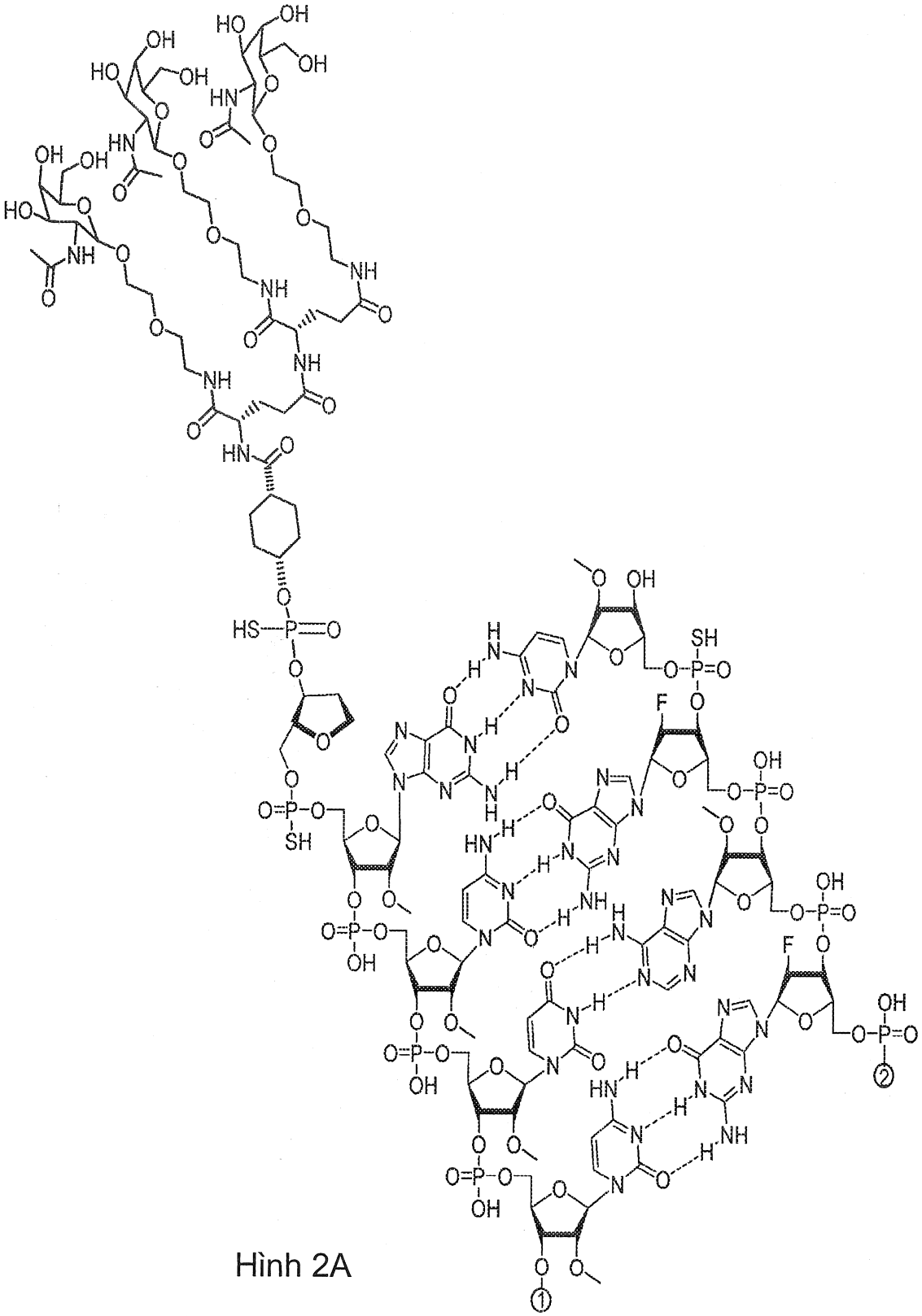


Hình 1C

4/20

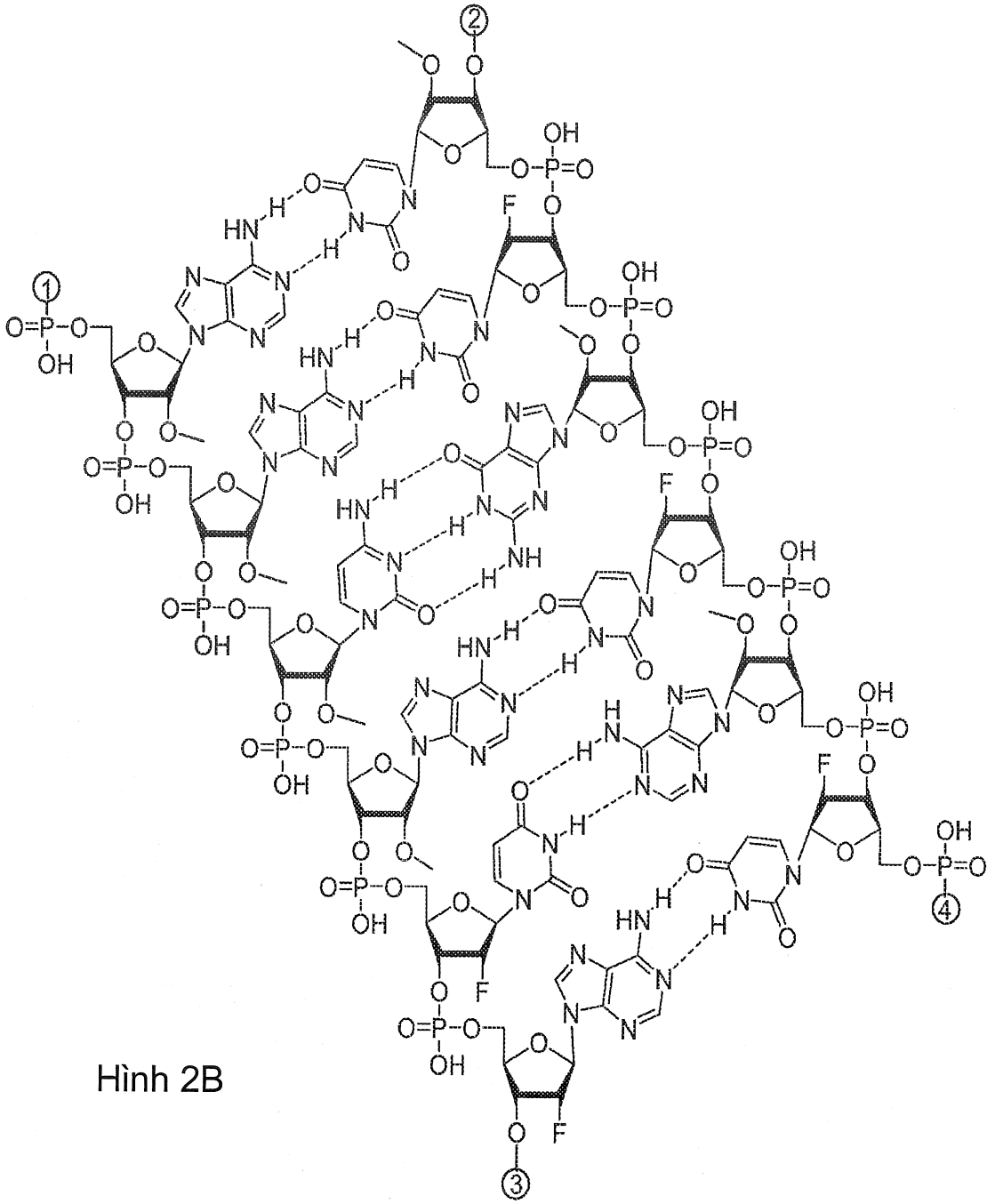


Hình 1D



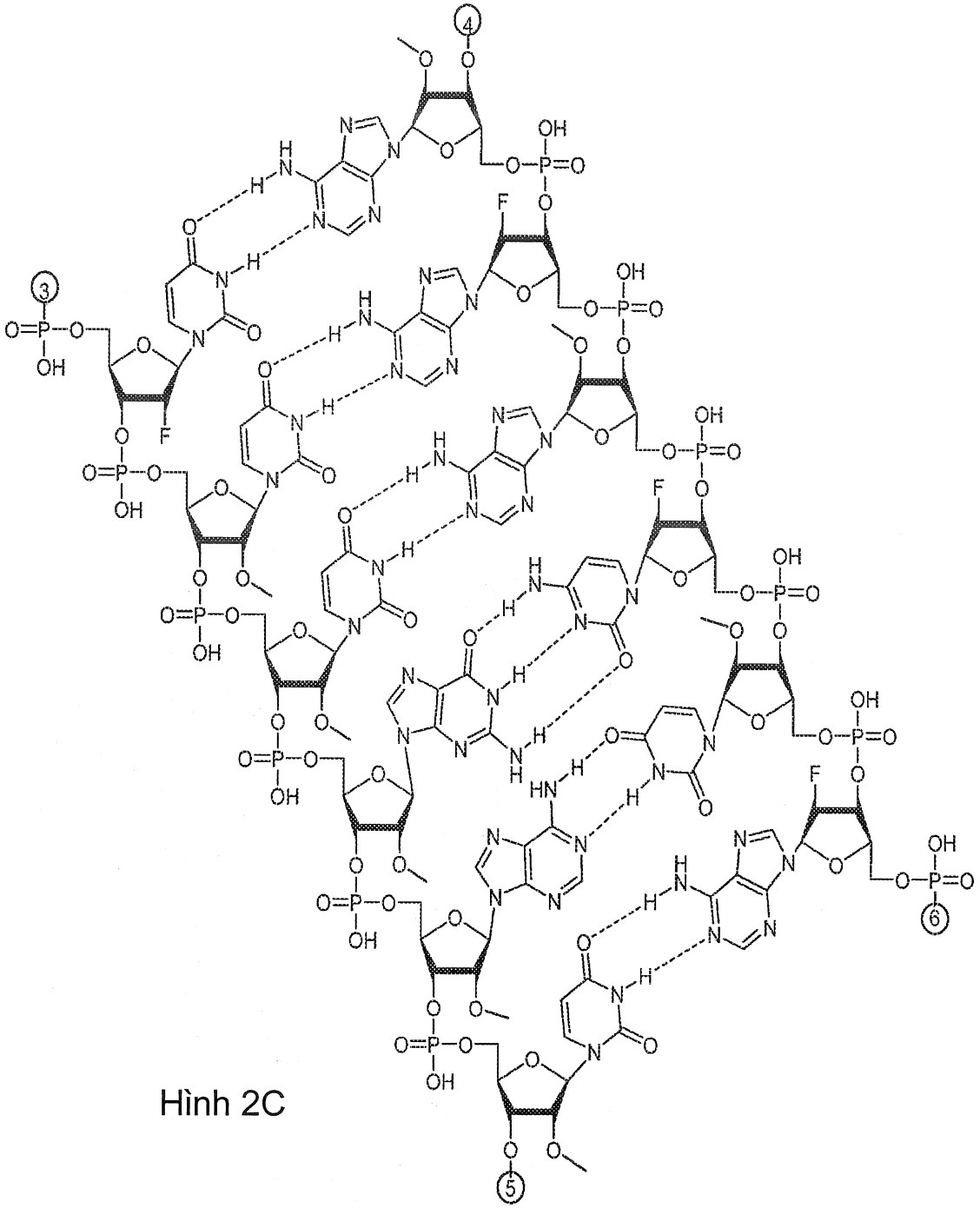
Hình 2A

6/20



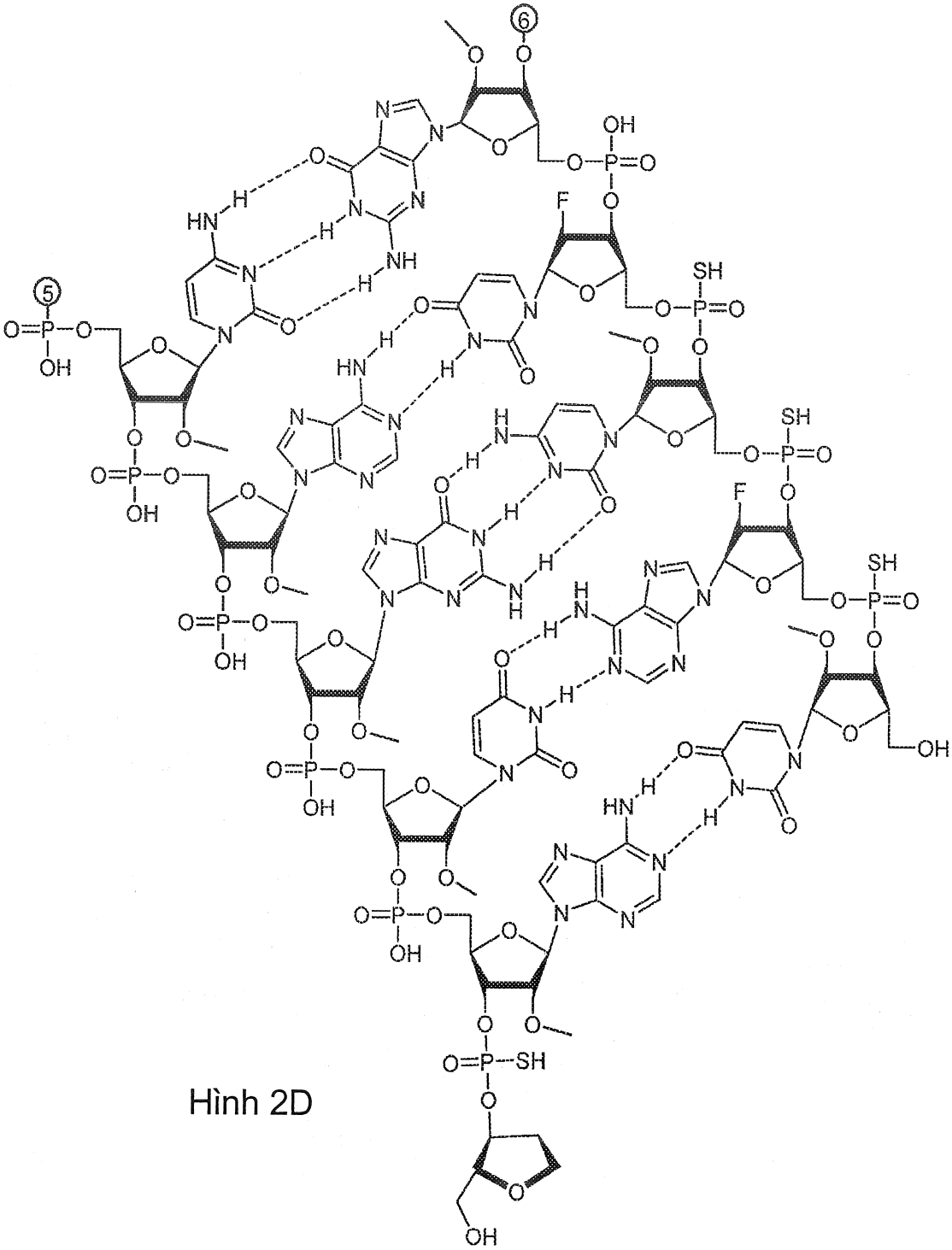
Hình 2B

7/20



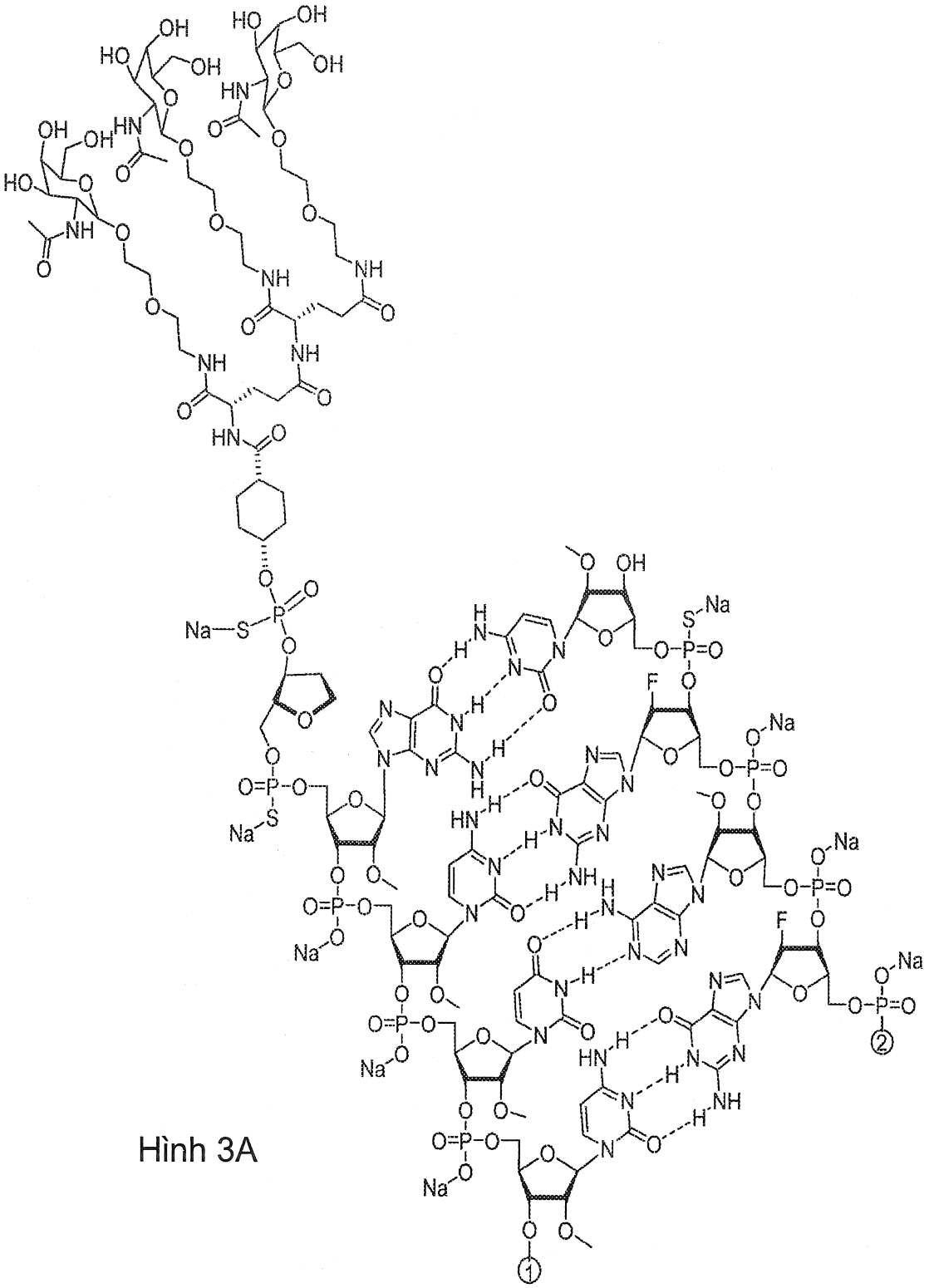
Hình 2C

8/20



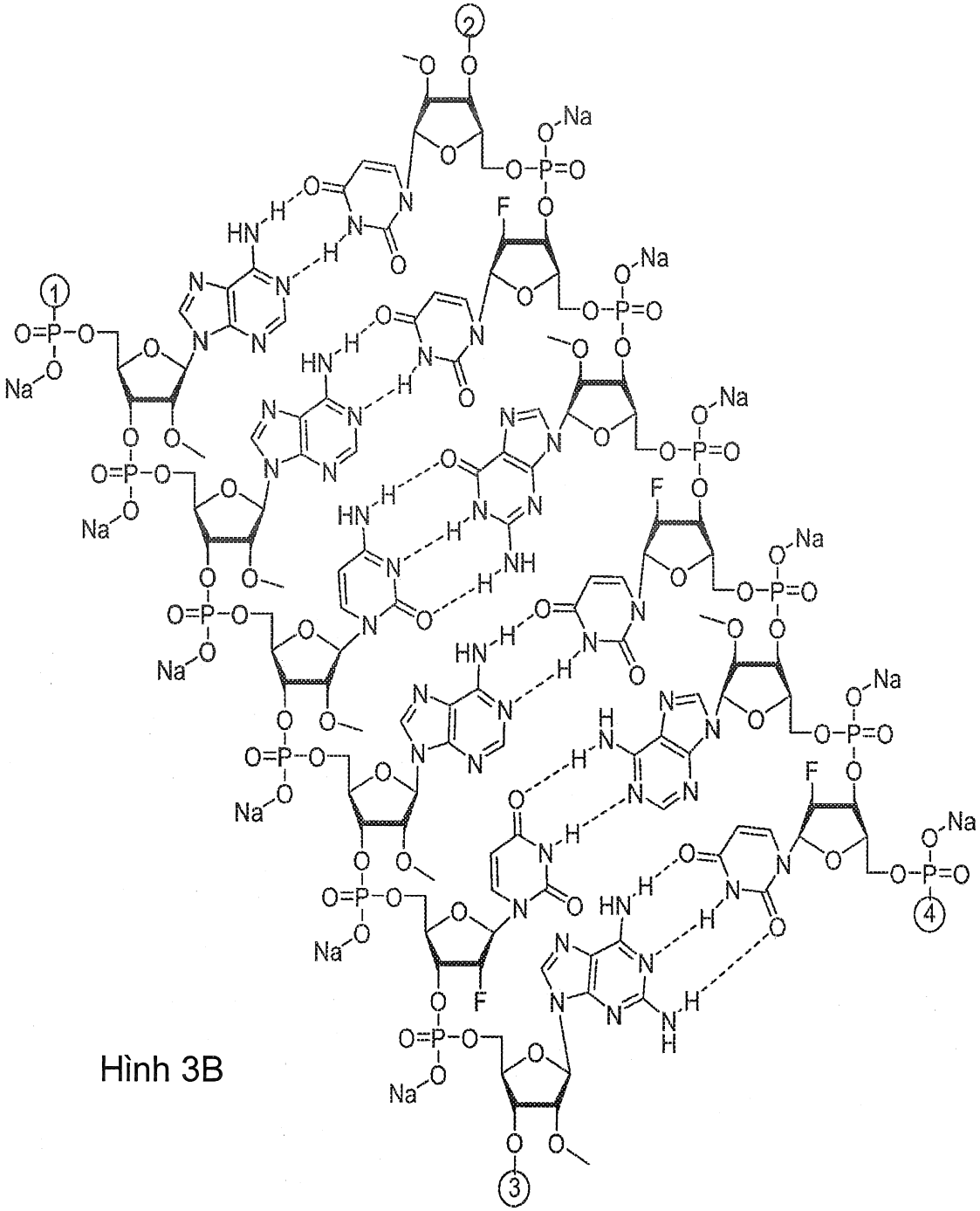
Hình 2D

9/20



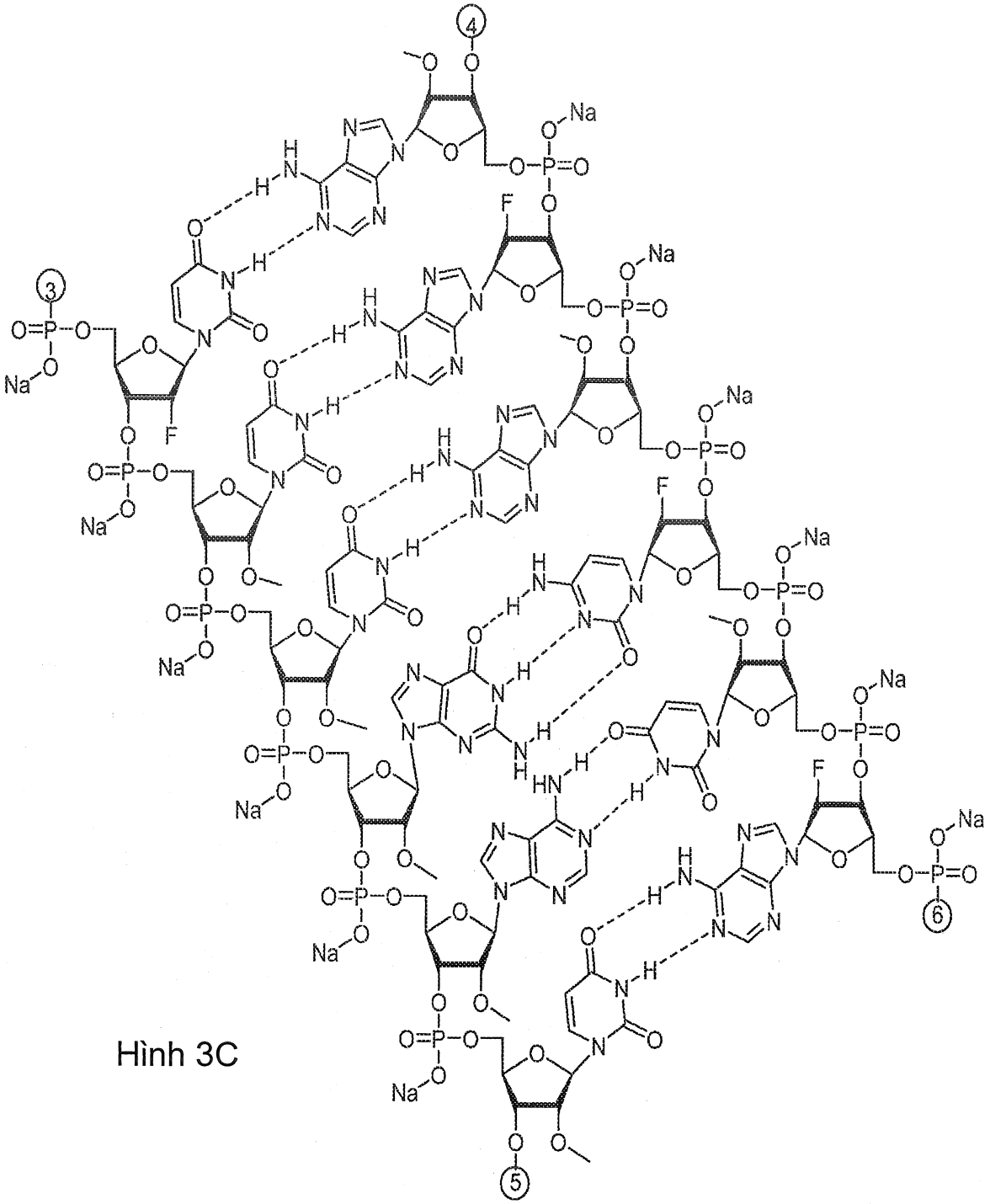
Hình 3A

10/20

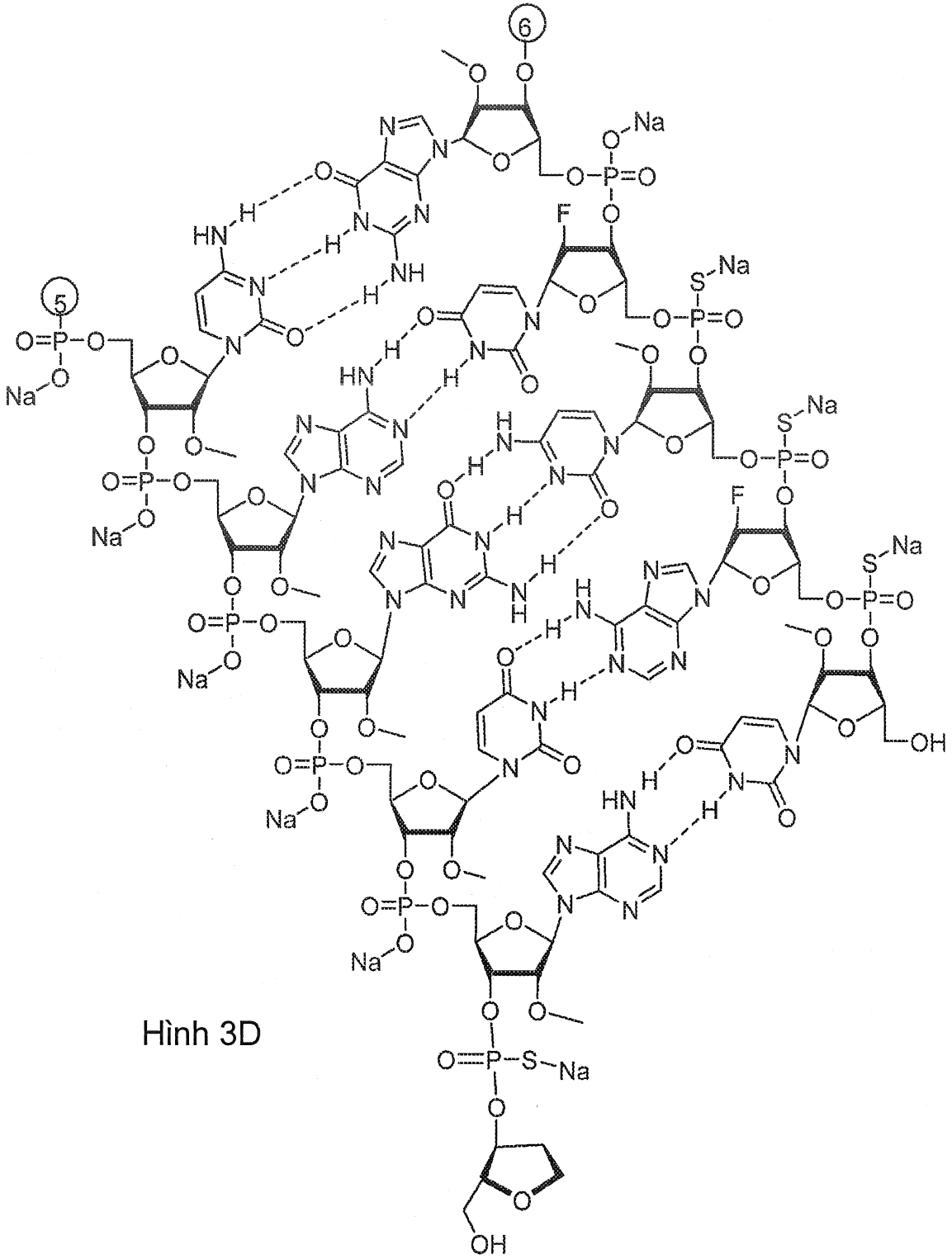


Hình 3B

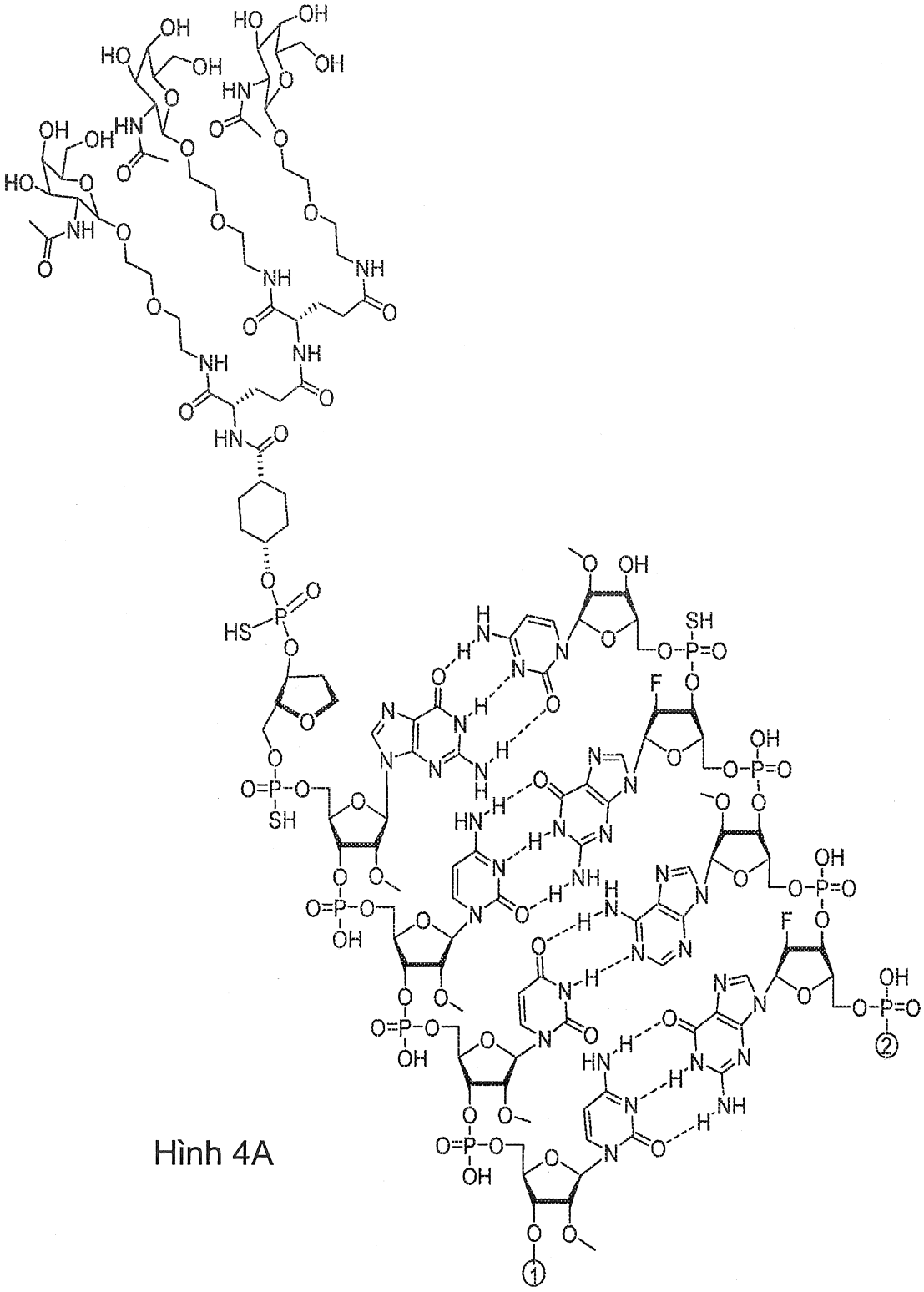
11/20



Hình 3C

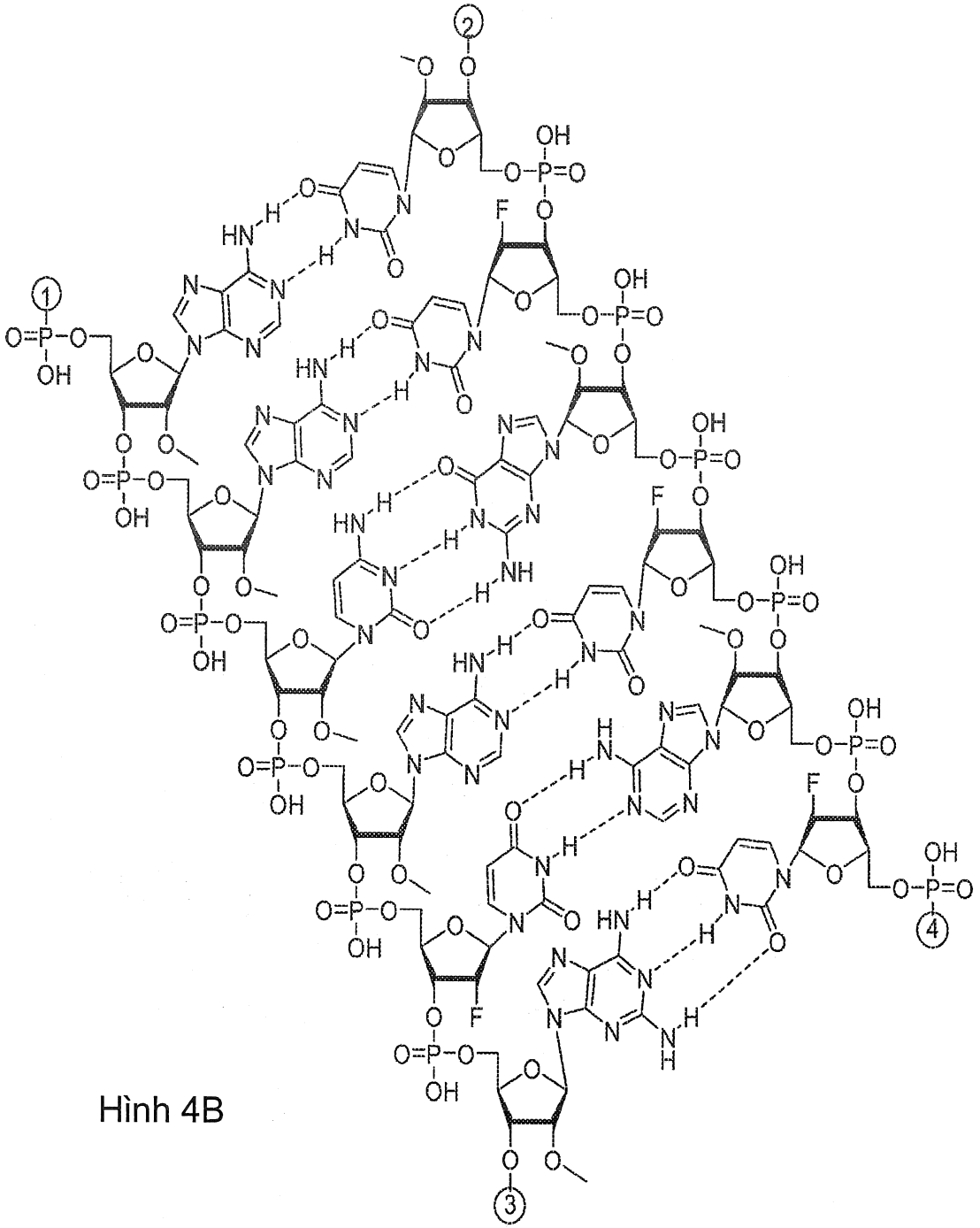


Hình 3D



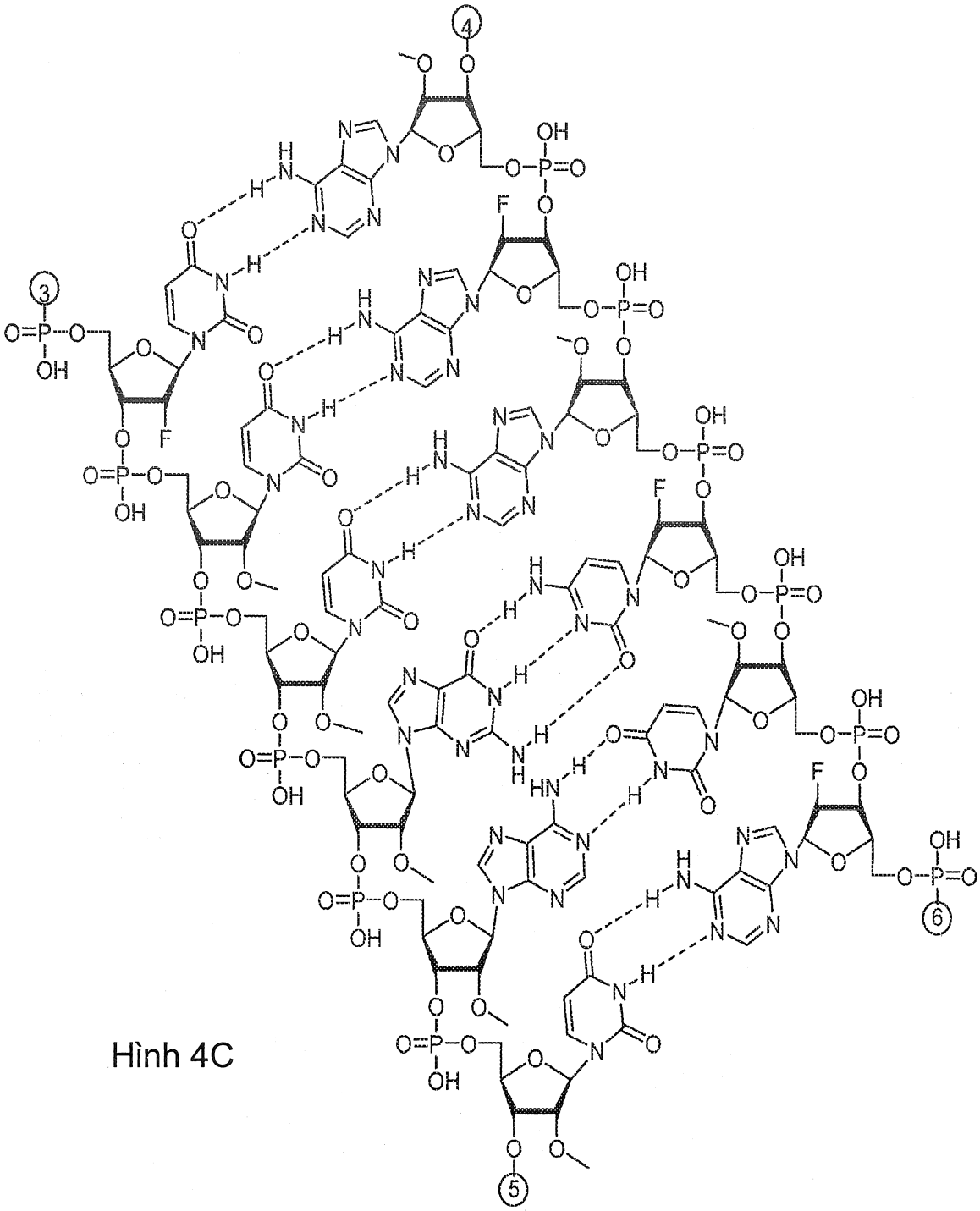
Hình 4A

14/20



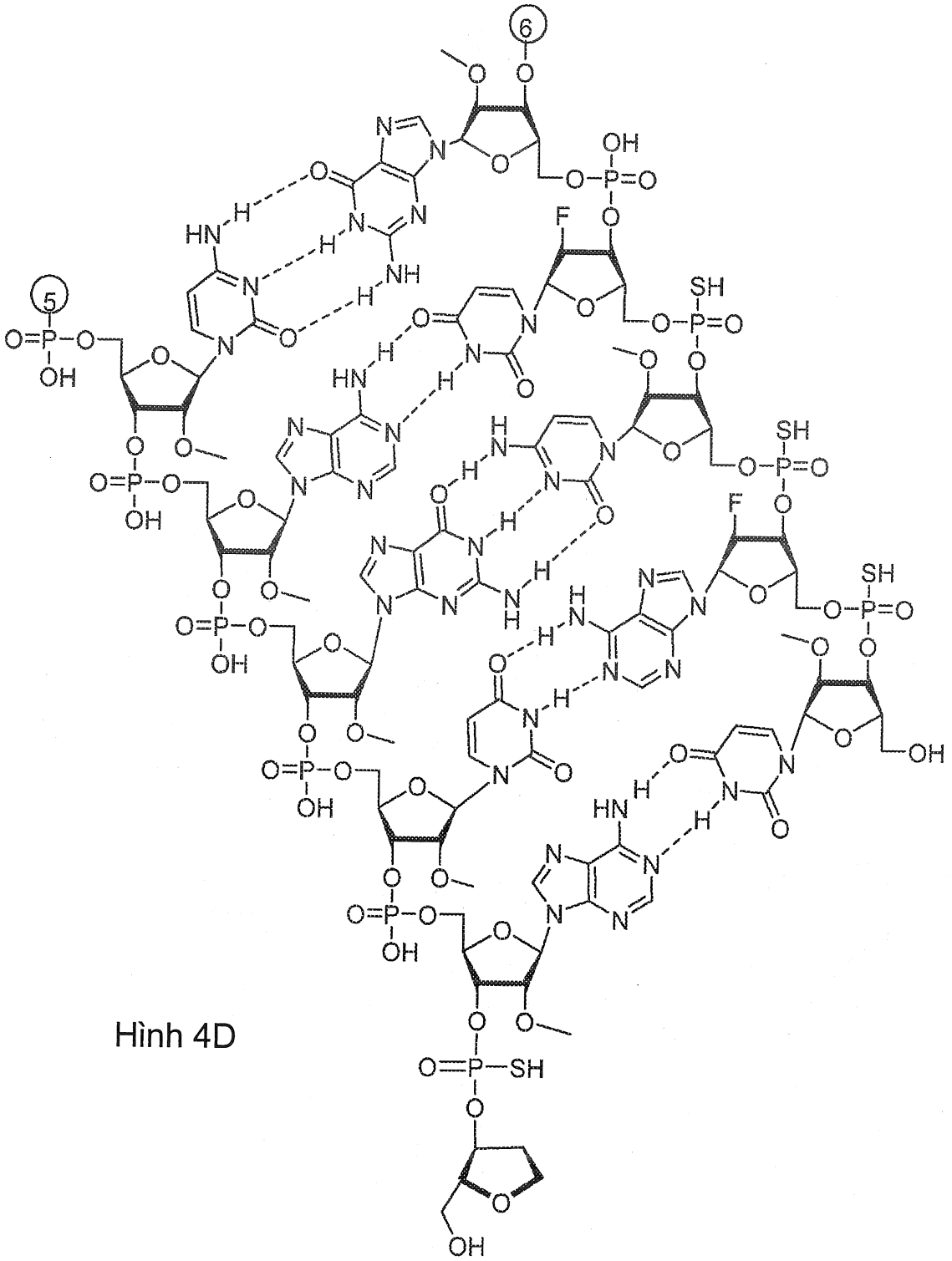
Hình 4B

15/20



Hình 4C

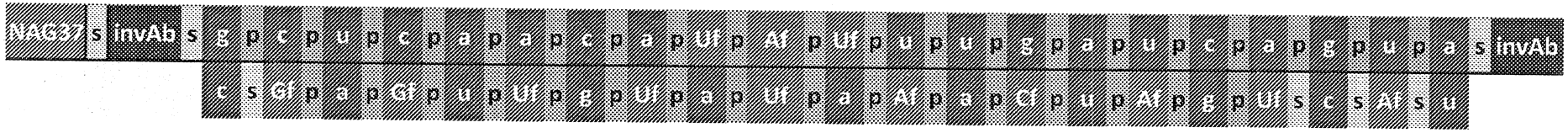
16/20



Hình 4D

AD05488

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07234-SS)

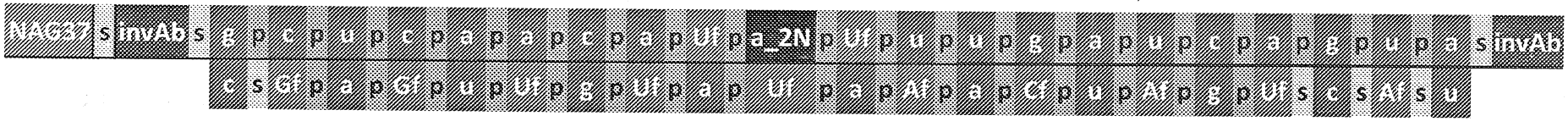


Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07235-AS)

Hình 5A

AD05775

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07608-SS)

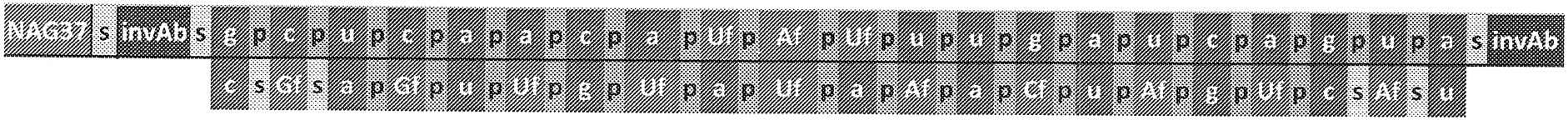


Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07235-AS)

Hình 5B

AD05791

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07234-SS)



Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07624-AS)

Hình 5C

AD05777

Sợi có nghĩa(5′ → 3′) (AM07610-SS)

NAG37 s invAb s g p c p u p c p a p a p c p a_2N p Uf p a_2N p Uf p u p u p g p a p u p c p a p g p u p a s invAb

c s Gf p a p Gf p u p Uf p g p Uf p a p Uf p a p Af p a p Cf p u p Af p g p Uf s c s Af s u

Sợi đối nghĩa(3′ ← 5′) (AM07235-AS)

Hình 5D

AD05743

Sợi có nghĩa(5′ → 3′) (AM07579-SS)

NAG37 s invAb s g p c p Uf p c p Af p a p Cf p a p Uf p Af p Uf p u p u p g p a p u p c p a p g p u p a s invAb

c s Gf p a p Gf p u p Uf p g p Uf p a p Uf p a p Af p a p Cf p u p Af p g p Uf s c s Af s u

Sợi đối nghĩa(3′ ← 5′) (AM07235-AS)

Hình 5E

AD05487

Sợi có nghĩa(5′ → 3′) (AM07232-SS)

NAG37 s invAb s a p c p u p c p a p a p c p a p Uf p Af p Uf p u p u p g p a p u p c p a p g p u p a s invAb

u s Gf p a p Gf p u p Uf p g p Uf p a p Uf p a p Af p a p Cf p u p Af p g p Uf s c s Af s u

Sợi đối nghĩa(3′ ← 5′) (AM07233-AS)

Hình 5F

AD05307

Sợi có nghĩa(5′ → 3′) (AM07000-SS)

NAG37 s invAb s g p c p c p c p a p u p g p g p Af p Cf p Af p u p u p a p a p u p u p c p a p a p a s invAb

c s g p g p Gf p u p Af p c p Cf p u p Gf p u p Af p a p Uf p u p Af p a p Gf s u s Uf s u

Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07001-AS)

Hình 5G

AD05418

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07158-SS)

NAG37 s invAb s a p c p c p c p a p u p g p g p Af p Cf p Af p u p u p a p a p u p u p c p a p a p a s invAb

u s Gf p g p Gf p u p Af p c p Cf p u p Gf p u p Af p a p Uf p u p Af p a p Gf s u s Uf s u

Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07159-AS)

Hình 5H

AD05577

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07002-SS)

NAG37 s invAb s u p c p c p a p u p g p g p a p Cf p Af p Uf p u p a p a p u p u p c p a p a p c p a s invAb

a s Gf p g p Uf p a p Cf p c p Uf p g p Uf p a p a p u p u p a p a p g p u s u s Gf s u

Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07350-AS)

Hình 5I

AD05308

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07002-SS)

NAG37 s invAb s u p c p c p a p u p g p g p a p Cf p Af p Uf p u p a p a p u p u p c p a p a p c p a s invAb

a s Gf p g p Uf p a p Cf p c p Uf p g p Uf p a p Af p u p Uf p a p Af p g p Uf s u s Gf s u

Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07003-AS)

Hình 5J

AD05840

Sợi có nghĩa (5′ → 3′) (AM07680-SS)

NAG37 s invAb s g p g p u p u p g p c p u p a p Uf p Gf p Uf p u p a p g p a p c p g p a p u p g p u s invAb

c s Cf p a p Af p c p Gf p a p Uf p a p Cf p a p a p u p c p u p Gf p c p Uf s a s Cf s a

Sợi đối nghĩa (3′ ← 5′) (AM07681-AS)

Hình 5K

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> Tác nhân ARN can thiệp và dược phẩm chứa tác nhân ARN can thiệp

<130> 30658-WO1

<150> 62/694,976
<151> 2018-07-07

<150> 62/651,284
<151> 2018-04-02

<150> 62/583,919
<151> 2017-11-09

<150> 62/558,819
<151> 2017-09-14

<160> 450

<210> 1
<211> 2951
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Bản sao của thể giống angiopoietin 3 (ANGPTL3) của Homo Sapiens, GenBank NM_014495.3

<400> 1
atatatagag ttaagaagtc taggtctgct tccagaagaa aacagttcca cgttgcttga 60

aattgaaaat caagataaaa atgttcacaa ttaagctcct tctttttatt gttcctctag 120

ttatttcctc cagaattgat caagacaatt catcatttga ttctctatct ccagagccaa 180

aatcaagatt tgctatgtta gacgatgtaa aaattttagc caatggcctc cttcagttgg 240

gacatggtct taaagacttt gtccataaga cgaagggcca aattaatgac atatttcaaa 300

aactcaacat atttgatcag tctttttatg atctatcgct gcaaaccagt gaaatcaaag 360

aagaagaaaa ggaactgaga agaactacat ataaactaca agtcaaaaat gaagaggtaa 420

agaatatgtc acttgaactc aactcaaaac ttgaaagcct cctagaagaa aaaattctac 480

ttcaacaaaa agtgaaatat ttagaagagc aactaactaa cttaattcaa aatcaacctg 540

aaactccaga acacccagaa gtaacttcac ttaaaacttt tgtagaaaaa caagataata 600

gcatcaaaga ccttctccag accgtggaag accaatataa acaattaaac caacagcata 660

gtcaaataaa agaaatagaa aatcagctca gaaggactag tattcaagaa cccacagaaa 720
tttctctatc ttccaagcca agagcaccaa gaactactcc ctttcttcag ttgaatgaaa 780
taagaaatgt aaaacatgat ggcattcctg ctgaatgtac caccatttat aacagaggtg 840
aacatacaag tggcatgtat gccatcagac ccagcaactc tcaagttttt catgtctact 900
gtgatgttat atcaggtagt ccatggacat taattcaaca tcgaatagat ggatcacaaa 960
acttcaatga aacgtgggag aactacaaat atggttttgg gaggcttgat ggagaatttt 1020
ggttgggcct agagaagata tactccatag tgaagcaatc taattatgtt ttacgaattg 1080
agttggaaga ctggaaagac aacaaacatt atattgaata ttctttttac ttgggaaatc 1140
acgaaaccaa ctatacgcta catctagttg cgattactgg caatgtcccc aatgcaatcc 1200
cggaaaacaa agatttggtg ttttctactt gggatcacaa agcaaaagga cacttcaact 1260
gtccagaggg ttattcagga ggctggtggt ggcatgatga gtgtggagaa aacaacctaa 1320
atggtaaata taacaaacca agagcaaaat ctaagccaga gaggagaaga ggattatctt 1380
ggaagtctca aaatggaagg ttatactcta taaaatcaac caaaatgttg atccatccaa 1440
cagattcaga aagctttgaa tgaactgagg caaatttaaa aggcaataat ttaaacatta 1500
acctcattcc aagttaatgt ggtctaataa tctggtatta aatccttaag agaaagcttg 1560
agaaatagat tttttttatc ttaaagtcac tgtctattta agattaaaca tacaatcaca 1620
taaccttaaa gaataccgtt tacatttctc aatcaaaatt cttataatac tatttgtttt 1680
aaattttgtg atgtgggaat caattttaga tggtcacaat ctagattata atcaataggt 1740
gaacttatta aataactttt ctaaataaaa aatttagaga cttttatttt aaaaggcatc 1800
atatgagcta atatcacaac tttcccagtt taaaaaacta gtactcttgt taaaactcta 1860
aacttgacta aatacagagg actggtaatt gtacagttct taaatgttgt agtattaatt 1920
tcaaaactaa aaatcgtcag cacagagtat gtgtaaaaat ctgtaataca aatttttaaa 1980
ctgatgcttc attttgctac aaaataattt ggagtaaatg tttgatatga tttatttatg 2040
aaacctaatg aagcagaatt aaatactgta ttaaaataag ttcgctgtct ttaaacaaat 2100
ggagatgact actaagtcac attgacttta acatgaggta tcactatacc ttatttgtta 2160
aaatatatac tgtatacatt ttatatattt taacacttaa tactatgaaa acaaataatt 2220
gtaaaggaat cttgtcagat tacagtaaga atgaacatat ttgtggcatc gagttaaagt 2280

ttatatttcc cctaaatatg ctgtgattct aatacattcg tgtaggtttt caagtagaaa 2340

taaacctcgt aacaagttac tgaacgttta aacagcctga caagcatgta tatatgttta 2400

aaattcaata aacaaagacc cagtccctaa attatagaaa tttaaattat tcttgcatgt 2460

ttatcgacat cacaacagat ccctaaatcc ctaaatccct aaagattaga tacaaatttt 2520

ttaccacagt atcacttgtc agaatttatt tttaaatatg atttttaaa actgccagta 2580

agaaatttta aattaaaccc atttgttaaa ggatatagtg cccaagttat atggtgacct 2640

acctttgtca atacttagca ttatgtattt caaattatcc aatatacatg tcatatatat 2700

ttttatatgt cacatatata aaagatatgt atgatctatg tgaatcctaa gtaaatattt 2760

tgttccagaa aagtacaaaa taataaaggt aaaaataatc tataattttc aggaccacag 2820

actaagctgt cgaaattaac gctgattttt ttagggccag aataccaaaa tggctcctct 2880

cttcccccaa aattggacaa tttcaaatgc aaaataattc attatttaat atatgagttg 2940

cttcctctat t 2951

<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
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 3
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 3
uacugaucaa auauguugag c
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
uacugaucaa auauguugag c
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
uacugaucaa auauguugag u
21

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

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

<400> 6
uacugaucaa auauguugag u
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
uuugaauuaa uguccauggg c
21

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

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

<400> 8
uuugaauuaa uguccauggg c
21

<210> 9
<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> 9
uuugaauuaa uguccauggg u
21

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

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

<400> 10
uuugaauuaa uguccauggg u
21

<210> 11
<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> 11
uguugaauua auguccaugg a
21

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

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

<400> 12
uguugaauua auguccaugg a
21

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

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

<400> 13
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 14
<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> 14
acaucgucua acauagcaac c
21

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

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

<400> 15
acaucgucua acauagcaac c
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

<400> 16

gcucaacaua uuugaucagu a
21

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

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

<400> 17
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 18
<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 đã được cải biến
<222> 10
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 18
gcucaacaun uuugaucagu a
21

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 10
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 19
gcucaacaun uuugaucagu a
21

<210> 20
<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 đã được cải biến
<222> 8, 10
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 20
gcucaacnun uuugaucagu a
21

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8, 10
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 21
gcucaacnun uuugaucagu a
21

<210> 22
<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> 22
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 23
<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> 23
acucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 24
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 24
acucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 25
<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> 25
gcccauggac auuaauucaa a
21

<210> 26
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 26
gcccauggac auuaauucaa a
21

<210> 27
<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> 27
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 28
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 28
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 29
<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> 29
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 30
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 30
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 31
<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> 31

gguugcuaug uuagacgaug u
21

<210> 32
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 32
gguugcuaug uuagacgaug u
21

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 33
ucaacauauu ugaucaguc
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 34
cauggacauu aauucaaca
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 35
ccauggacau uaauucaac
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 36
uugcuauguu agacgaugu
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 37
aagauauacu ccauaguga
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 38
cagagccaaa aucaagauu
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 39
gacauggucu uaaagacuu
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 40
agcaccaaga acuacuccc
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 41
gcaccaagaa cuacucccu
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 42
gauggagaau uuugguugg
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 43
auggagaauu uugguuggg
19

<210> 44
<211> 19

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 44
acuccauagu gaagcaauc
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 45
cacgaaacca acuauacgc
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 46
cuacuuggga ucacaaagc
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 47
cuugggauca caaagcaaa
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 48
uguggagaaa acaaccuaa
19

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

<220>
<223> Trình tự đích của bản sao của gen ANGPTL3 (ARN thông tin)

<400> 49
uggagaaaac aaccuaaau
19

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

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

<400> 50
uacugaucaa auauguuga
19

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

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

<400> 51
aacugaucaa auauguuga
19

<210> 52
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 52
gacugaucaa auauguuga
19

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

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

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

<400> 53
nacugaucaa auauguuga
19

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

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

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

<400> 54
nacugaucaa auauguugn
19

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

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

<400> 55
uguugaauua auguccaug
19

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

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

<400> 56
aguugaauua auguccaug
19

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

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

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

<400> 57
nguugaauua auguccaug
19

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 1, 19

<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 58
nguugaauua auguccaun
19

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

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

<400> 59
guugaauuaa uguccaugg
19

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

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

<400> 60
uuugaauuaa uguccaugg
19

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

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

<400> 61
auugaauuaa uguccaugg
19

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

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

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

<400> 62
nuugaauuaa uguccaugg
19

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

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

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

<400> 63
nuugaauuaa uguccaugn
19

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

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

<400> 64
acaucgucua acauagcaa
19

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

<220>

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

<400> 65
ucaucgucua acauagcaa
19

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

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

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

<400> 66
ncaucgucua acauagcaa
19

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

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

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

<400> 67
ncaucgucua acauagcan
19

<210> 68
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 68
ucacuaugga guauaucuu
19

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

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

<400> 69
acacuaugga guauaucuu
19

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

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

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

<400> 70
ncacuaugga guauaucuu
19

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

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

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

<400> 71

ncacuaugga guauaucun
19

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

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

<400> 72
aaucuugauu uuggcucug
19

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

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

<400> 73
uaucuugauu uuggcucug
19

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

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

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

<400> 74
naucuugauu uuggcucug
19

<210> 75
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 75
naucuugauu uuggcucun
19

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

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

<400> 76
aagucuuuaa gaccauguc
19

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

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

<400> 77
uagucuuuaa gaccauguc
19

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

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

<220>

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

<400> 78
nagucuuuaa gaccauguc
19

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

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

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

<400> 79
nagucuuuaa gaccaugun
19

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

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

<400> 80
gggaguaguu cuuggugcu
19

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

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

<400> 81
uggaguaguu cuuggugcu
19

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

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

<400> 82
aggaguaguu cuuggugcu
19

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

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

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

<400> 83
nggaguaguu cuuggugcu
19

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

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

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

<400> 84
nggaguaguu cuuggugcn
19

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

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

<400> 85
agggaguagu ucuuggugc
19

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

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

<400> 86
ugggaguagu ucuuggugc
19

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

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

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

<400> 87
ngggaguagu ucuuggugc
19

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

<220>

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

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

<400> 88
ngggaguagu ucuuggugn
19

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

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

<400> 89
agagaguagu ucuuggugc
19

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

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

<400> 90
ugagaguagu ucuuggugc
19

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

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

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

<400> 91
ngagaguagu ucuuggugc
19

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

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

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

<400> 92
ngagaguagu ucuuggugn
19

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

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

<400> 93
ccaaccaaaa uucuccauc
19

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

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

<400> 94
ucaaccaaaa uucuccauc
19

<210> 95

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

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

<400> 95
acaaccaaaa uucuccauc
19

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

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

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

<400> 96
ncaaccaaaa uucuccauc
19

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

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

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

<400> 97
ncaaccaaaa uucuccaun
19

<210> 98
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 98
cccaaccaaa auucuccau
19

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

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

<400> 99
uccaaccaaa auucuccau
19

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

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

<400> 100
accaaccaaa auucuccau
19

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

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

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

<400> 101

nccaaccaaa auucuccau
19

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

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

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

<400> 102
nccaaccaaa auucuccan
19

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

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

<400> 103
uauugcuuca cuauggagu
19

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

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

<400> 104
aauugcuuca cuauggagu
19

<210> 105
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 105
gauugcuuca cuauggagu
19

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

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

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

<400> 106
nauugcuuca cuauggagu
19

<210> 107
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 107
nauugcuuca cuauggagn
19

<210> 108
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 108
ucguauaguu gguuucgug
19

<210> 109
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 109
acguauaguu gguuucgug
19

<210> 110
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 110
gcguauaguu gguuucgug
19

<210> 111
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 111
ncguauaguu gguuucgug
19

<210> 112
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 112
ncguauaguu gguuucgun
19

<210> 113
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 113
ucuuugugau cccaaguag
19

<210> 114
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 114
acuuugugau cccaaguag
19

<210> 115
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 115
gcuuugugau cccaaguag
19

<210> 116
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 116
ncuuugugau cccaaguag
19

<210> 117
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 117
ncuuugugau cccaaguan
19

<210> 118
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

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

<400> 118
uuugcuuugu gaucccaag
19

<210> 119
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 119
auugcuuugu gaucccaag
19

<210> 120
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 120
nuugcuuugu gaucccaag
19

<210> 121
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 121
nuugcuuugu gaucccaan
19

<210> 122
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 122
uuagguuguu uucuccaca
19

<210> 123
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 123
auagguuguu uucuccaca
19

<210> 124
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 124
nuagguuguu uucuccaca
19

<210> 125

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

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

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

<400> 125
nuagguuguu uucuccacn
19

<210> 126
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 126
auuuagguug uuuucucca
19

<210> 127
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 127
uuuuagguug uuuucucca
19

<210> 128
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 128
nuuuagguug uuuucucca
19

<210> 129
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 129
nuuuagguug uuuucuccn
19

<210> 130
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 130
ucaacauauu ugaucagua
19

<210> 131
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>

<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 131
ucaacaunuu ugaucagua
19

<210> 132
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 6, 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 132
ucaacnunuu ugaucagua
19

<210> 133
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 133
ucaacauauu ugaucaguu
19

<210> 134
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8

<223> n = 2-aminoađenin

<400> 134
ucaacaunuu ugaucaguu
19

<210> 135
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 6, 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 135
ucaacnunuu ugaucaguu
19

<210> 136
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 136
ucaacauauu ugaucaguc
19

<210> 137
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 137
ucaacaunuu ugaucaguc
19

<210> 138
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 6, 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 138
ucaacnunuu ugaucaguc
19

<210> 139
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 139
ucaacauauu ugaucagun
19

<210> 140
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến

<222> 8
<223> n = 2-aminoađenin

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

<400> 140
ucaacaunuu ugaucagun
19

<210> 141
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 6, 8
<223> n = 2-aminoađenin

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

<400> 141
ucaacnunuu ugaucagun
19

<210> 142
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 142
ncaacauauu ugaucagun
19

<210> 143
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 143
ncaacaunuu ugaucagun
19

<210> 144
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 6, 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 144
ncaacnunuu ugaucagun
19

<210> 145
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 145
cauggacauu aauucaaca
19

<210> 146
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 146
cauggacauu aauucaacu
19

<210> 147
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 147
cauggacauu aauucaacn
19

<210> 148
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến

<222> 1, 19
<223> n = nucleobazơ bất kỳ

<400> 148
nauggacauu aauucaacn
19

<210> 149
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 149
ccauggacau uaauucaac
19

<210> 150
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 150
ccauggacau uaauucaaa
19

<210> 151
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 151
ccauggacau uaauucaau
19

<210> 152
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 152
ccauggacau uaauucaan
19

<210> 153
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 153
ncauggacau uaauucaan
19

<210> 154
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 154
uugcuauguu agacgaugu
19

<210> 155
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

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

<400> 155
uugcuauguu agacgauga
19

<210> 156
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 156
uugcuauguu agacgaugn
19

<210> 157
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 157
nugcuauguu agacgaugn
19

<210> 158
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 158
aagauauacu ccauaguga
19

<210> 159
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 159
aagauauacu ccauagugu
19

<210> 160
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 160
aagauauacu ccauagugn
19

<210> 161
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 161

nagauauacu ccauagugn
19

<210> 162
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 162
cagagccaaa aucaagauu
19

<210> 163
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 163
cagagccaaa aucaagaua
19

<210> 164
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 164
cagagccaaa aucaagaun
19

<210> 165
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 165
nagagccaaa aucaagaun
19

<210> 166
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 166
gacauggucu uaaagacuu
19

<210> 167
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 167
gacauggucu uaaagacua
19

<210> 168
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>

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

<400> 168
gacauggucu uaaagacun
19

<210> 169
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 169
nacauggucu uaaagacun
19

<210> 170
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 170
agcaccaaga acuacuccc
19

<210> 171
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 171
agcaccaaga acuacucca
19

<210> 172
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 172
agcaccaaga acuacuccu
19

<210> 173
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 173
agcaccaaga acuacuccn
19

<210> 174
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 174
ngcaccaaga acuacuccn
19

<210> 175
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 175
gcaccaagaa cuacucccu
19

<210> 176
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 176
gcaccaagaa cuacuccca
19

<210> 177
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 177
gcaccaagaa cuacucccn
19

<210> 178
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

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

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

<400> 178
ncaccaagaa cuacucccn
19

<210> 179
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 179
gcaccaagaa cuacucucu
19

<210> 180
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 180
gcaccaagaa cuacucuca
19

<210> 181
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 181
gcaccaagaa cuacucucn
19

<210> 182
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 182
ncaccaagaa cuacucucn
19

<210> 183
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 183
gauggagaau uuugguugg
19

<210> 184
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 184
gauggagaau uuugguuga
19

<210> 185

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

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

<400> 185
gauggagaau uuugguugu
19

<210> 186
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 186
gauggagaau uuugguugn
19

<210> 187
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 187
nauggagaau uuugguugn
19

<210> 188
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 188
auggagaauu uugguuggg
19

<210> 189
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 189
auggagaauu uugguugga
19

<210> 190
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 190
auggagaauu uugguuggu
19

<210> 191
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 191

auggagaauu uugguuggn
19

<210> 192
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 192
nuggagaauu uugguuggn
19

<210> 193
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 193
acuccauagu gaagcaaua
19

<210> 194
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 194
acuccauagu gaagcaauu
19

<210> 195
<211> 19
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 195
acuccauagu gaagcaauc
19

<210> 196
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 196
acuccauagu gaagcaaun
19

<210> 197
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 197
acuccauagu gaagcaaun
19

<210> 198
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 198
cacgaaacca acuauacga
19

<210> 199
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 199
cacgaaacca acuauacgu
19

<210> 200
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 200
cacgaaacca acuauacgc
19

<210> 201
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 201
cacgaaacca acuauacgn
19

<210> 202
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 202
nacgaaacca acuauacgn
19

<210> 203
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 203
cuacuuggga ucacaaaga
19

<210> 204
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 204
cuacuuggga ucacaaagu
19

<210> 205
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 205
cuacuuggga ucacaaagc
19

<210> 206
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 206
cuacuuggga ucacaaagn
19

<210> 207
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 207
nuacuuggga ucacaaagn
19

<210> 208
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

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

<400> 208
cuugggauca caaagcaaa
19

<210> 209
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 209
cuugggauca caaagcaau
19

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

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

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

<400> 210
cuugggauca caaagcaan
19

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

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

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

<400> 211
nuugggauca caaagcaan
19

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

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

<400> 212
uguggagaaa acaaccuaa
19

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

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

<400> 213
uguggagaaa acaaccuau
19

<210> 214
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 214
uguggagaaa acaaccuan
19

<210> 215

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

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

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

<400> 215
nguggagaaa acaaccuan
19

<210> 216
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 216
uggagaaaac aaccuaaau
19

<210> 217
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 217
uggagaaaac aaccuaaaa
19

<210> 218
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 218
uggagaaaac aaccuaaan
19

<210> 219
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 219
nggagaaaac aaccuaaan
19

<210> 220
<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> 220
uuugaauuaa uguccaugga c
21

<210> 221
<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> 221
uguugaauua auguccaugg c
21

<210> 222
<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> 222
uuagguuguu uucuccacac u
21

<210> 223
<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> 223
uuagguuguu uucuccacac c
21

<210> 224
<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> 224
uuuuagguug uuuucuccac c
21

<210> 225
<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> 225
uggaguaguu cuuggugcuc u
21

<210> 226
<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> 226
uggaguaguu cuuggugcuc c
21

<210> 227
<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> 227
agggaguagu ucuuggugcu c
21

<210> 228
<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> 228
uuugaauuaa uguccaugga g
21

<210> 229
<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> 229
uuugaauuaa uguccaugga g
21

<210> 230
<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> 230
uuugaauuaa uguccauggc g
21

<210> 231
<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> 231
uuugaauuaa uguccauggg g
21

<210> 232
<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> 232
uguugaauua auguccaugg g
21

<210> 233
<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> 233
uguugaauua auguccaugg u
21

<210> 234
<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> 234
uguugaauua auguccaugg u
21

<210> 235
<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> 235
aaucuugauu uuggcucugg a
21

<210> 236
<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> 236
aaucuugauu uuggcucugg u
21

<210> 237
<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> 237
ucaaccaaaa uucuccauca c
21

<210> 238
<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> 238
ucaaccaaaa uucuccaucg c
21

<210> 239
<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> 239
uccaaccaaa auucuccauc a
21

<210> 240
<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> 240
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 241
<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> 241
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 242
<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> 242
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 243
<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> 243
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 244
<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> 244
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 245
<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> 245
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 246
<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> 246

uguugaauua auguccaugg g
21

<210> 247
<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> 247
aacugaucaa auauguugag c
21

<210> 248
<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> 248
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 249
<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> 249
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 250
<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> 250
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 251
<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> 251
uacugaucaa auauguugag g
21

<210> 252
<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> 252
uacugaucaa auauguuggg c
21

<210> 253
<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> 253
uacugaucaa auauguugcg c
21

<210> 254
<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> 254
uacugaucaa auauguuggg u
21

<210> 255
<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> 255
uacugaucaa auauguugcg u
21

<210> 256
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 256
uutgaauuaa uguccauggg u
21

<210> 257
<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> 257
uuugaauuaa uguccauggg u
21

<210> 258
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 258
uuugaatuaa uguccauggg u
21

<210> 259
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 259
uutgaauuaa uguccauggg u
21

<210> 260
<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> 260
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 261
<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> 261
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 262
<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> 262
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 263
<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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 11
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphat

<400> 263
uacugaucaa nuauguugag c
21

<210> 264
<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> 264
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 265
<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> 265
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 266
<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> 266
uuugaauuaa uguccauggg u
21

<210> 267

<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> 267
aagucuuuaa gaccaugucc c
21

<210> 268
<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> 268
uauugcuuca cuauggagua g
21

<210> 269
<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> 269
uuugcuuugu gaucccaagu c
21

<210> 270
<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> 270
ucacuaugga guauaucuuc c
21

<210> 271
<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> 271
ucguauaguu gguuucguga c
21

<210> 272
<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> 272
ucuuugugau cccaaguaga c
21

<210> 273
<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> 273
ucacuaugga guauaucuuc c
21

<210> 274
<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> 274
agagcaccaa gaacuacucc a
21

<210> 275
<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> 275
ggagcaccaa gaacuacuuc a
21

<210> 276
<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> 276
gagcaccaag aacuacucuc u
21

<210> 277
<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> 277
guccauggac auuaauucaa a
21

<210> 278
<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> 278
gcccauggac auuaauucaa a
21

<210> 279
<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> 279
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 280
<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> 280
gccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 281
<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> 281
aguguggaga aaacaaccua a
21

<210> 282
<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> 282
gguguggaga aaacaaccua a
21

<210> 283
<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> 283

gguggagaaa acaaccuaaa a
21

<210> 284
<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> 284
cuccauggac auuaauucaa a
21

<210> 285
<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> 285
cuccauggac auuaauucaa a
21

<210> 286
<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> 286
cuccauggac auuaauucaa a
21

<210> 287
<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 đã được cải biến
<222> 20

<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 287
cuccauggac auuaauucan a
21

<210> 288
<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 đã được cải biến
<222> 19
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 288
cuccauggac auuaauucna a
21

<210> 289
<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 đã được cải biến
<222> 14
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 289
cuccauggac auunauucaa a
21

<210> 290
<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> 290
cgccauggac auuaauucaa a
21

<210> 291
<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> 291
ccccauggac auuaauucaa a
21

<210> 292
<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> 292
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 293
<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> 293
cccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 294
<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> 294
accauggaca uuaauucaac a
21

<210> 295
<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> 295
accauggaca uuaauucaac a
21

<210> 296
<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 đã được cải biến
<222> 14
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 296
accauggaca uuanuucaac a
21

<210> 297
<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 đã được cải biến
<222> 4
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 297
accnuggaca uuaauucaac a
21

<210> 298
<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 đã được cải biến
<222> 1
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 298
nccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 299
<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> 299
acucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 300
<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> 300
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 301
<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> 301
uccagagcca aaaucaagau u
21

<210> 302
<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> 302
accagagcca aaaucaagau u
21

<210> 303
<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> 303
gugauggaga auuuugguug a
21

<210> 304
<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> 304
gcgauggaga auuuugguug a
21

<210> 305
<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> 305
ugauggagaa uuuugguugg a
21

<210> 306
<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> 306
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 307
<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> 307
accauggaca uuaauucaac a
21

<210> 308
<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 đã được cải biến
<222> 19
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 308
uccauggaca uuaauucanc a
21

<210> 309
<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 đã được cải biến
<222> 18
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 309

uccauggaca uuaauucnac a
21

<210> 310
<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> 310
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 311
<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> 311
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 312
<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> 312
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 313
<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> 313
cccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 314
<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> 314
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 315
<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> 315
gcucaacaua uuugaucagu u
21

<210> 316
<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 đã được cải biến
<222> 19
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphat

<400> 316
gcucaacaua uuugaucanu a
21

<210> 317
<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> 317
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 318
<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> 318
ccucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 319
<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> 319
gcccaacaua uuugaucagu a
21

<210> 320
<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> 320
gcgcaacaua uuugaucagu a
21

<210> 321
<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> 321

acccaacaua uuugaucagu a
21

<210> 322
<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> 322
acgcaacaua uuugaucagu a
21

<210> 323
<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> 323
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 324
<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> 324
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 325
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 325
acccauggac auuaatucaa a
21

<210> 326
<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> 326
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 327
<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> 327
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 328
<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> 328
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 329
<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> 329
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 330
<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> 330
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 331
<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> 331
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 332
<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> 332
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 333
<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 đã được cải biến
<222> 15
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 333

gcucaacaua uuugnucagu a
21

<210> 334
<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 đã được cải biến
<222> 10
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 334
gcucaacaun uuugaucagu a
21

<210> 335
<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 đã được cải biến
<222> 8
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 335
gcucaacnua uuugaucagu a
21

<210> 336
<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 đã được cải biến
<222> 8, 10
<223> n = 2'-O-metyl-2-aminoađenosin-3'-phosphat

<400> 336

gcucaacnun uuugaucagu a
21

<210> 337
<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> 337
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 338
<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> 338
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 339
<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> 339
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 340
<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> 340
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 341
<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> 341
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 342
<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> 342
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 343
<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> 343
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 344
<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> 344
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 345
<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> 345
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 346
<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> 346
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 347
<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> 347
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 348
<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> 348
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 349
<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> 349
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 350
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 350
acccauggac auuaatucaa a
21

<210> 351
<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> 351
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 352
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 352
acccauggac auuaatucaa a
21

<210> 353
<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> 353
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 354
<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> 354
gggacauggu cuuaaagacu u
21

<210> 355
<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> 355
cuacuccaua gugaagcaau a
21

<210> 356
<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> 356
gacuugggau cacaaagcaa a
21

<210> 357
<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> 357
gguugcuaug uuagacgaug u
21

<210> 358
<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> 358
ggaagauaua cuccauagug a
21

<210> 359
<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> 359
gucacgaaac caacuauacg a
21

<210> 360
<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> 360
gucuacuugg gaucacaaag a
21

<210> 361
<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> 361
ggaagauaua cuccauagug a
21

<210> 362
<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 đã được cải biến
<222> 18
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphat

<400> 362
ggaagauaua cuccauanug a
21

<210> 363
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 363
uuugaauuaa uguccaugga c
21

<210> 364
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 364
uguugaauua auguccaugg c
21

<210> 365
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 365
uuagguuguu uucuccacac u
21

<210> 366
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 366
uuagguuguu uucuccacac c
21

<210> 367
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 367
uuuuagguug uuuucuccac c
21

<210> 368
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 368
uggaguaguu cuuggugcuc u
21

<210> 369
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 369
uggaguaguu cuuggugcuc c
21

<210> 370
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 370
agggaguagu ucuuggugcu c
21

<210> 371
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 371
uuugaauuaa uguccaugga g
21

<210> 372
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 372
uuugaauuaa uguccauggc g
21

<210> 373
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 373

uuugaauuaa uguccauggg g
21

<210> 374
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 374
uguugaauua auguccaugg g
21

<210> 375
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 375
uguugaauua auguccaugg u
21

<210> 376
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 376
aaucuugauu uuggcucugg a
21

<210> 377
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 377
aaucuugauu uuggcucugg u
21

<210> 378
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 378
ucaaccaaaa uucuccauca c
21

<210> 379
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 379
ucaaccaaaa uucuccaucg c
21

<210> 380
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 380
uccaaccaaa auucuccauc a
21

<210> 381
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 381
uguugaauua auguccaugg a
21

<210> 382
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 382
aacugaucaa auauguugag c
21

<210> 383
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 383
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 384
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 384
uacugaucaa auauguugag c
21

<210> 385
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 385
uacugaucaa auauguugag g
21

<210> 386
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 386
uacugaucaa auauguuggg c
21

<210> 387
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 387
uacugaucaa auauguugcg c
21

<210> 388
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 388
uacugaucaa auauguuggg u
21

<210> 389
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 389
uacugaucaa auauguugcg u
21

<210> 390
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 390
uutgaauuaa uguccauggg u
21

<210> 391
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 391
uuugaauuaa uguccauggg u
21

<210> 392
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 392
uuugaatuaa uguccauggg u
21

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 11
<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 393
uacugaucaa nuauguugag c
21

<210> 394

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

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

<400> 394
aagucuuuaa gaccaugucc c
21

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 395
uauugcuuca cuauggagua g
21

<210> 396
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 396
uuugcuuugu gaucccaagu c
21

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 397
ucacuaugga guauaucuuc c
21

<210> 398
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 398
ucguauaguu gguuucguga c
21

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 399
ucuuugugau cccaaguaga c
21

<210> 400
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 400
agagcaccaa gaacuacucc a
21

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 401
ggagcaccaa gaacuacuuc a
21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 402
gagcaccaag aacuacucuc u
21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 403
guccauggac auuaauucaa a
21

<210> 404
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 404
gcccauggac auuaauucaa a
21

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 405
uccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 406
gccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 407
aguguggaga aaacaaccua a
21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 408
gguguggaga aaacaaccua a
21

<210> 409
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 409
gguggagaaa acaaccuaaa a
21

<210> 410
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 410

cuccauggac auuaauucaa a
21

<210> 411
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 20
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 411
cuccauggac auuaauucan a
21

<210> 412
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 19
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 412
cuccauggac auuaauucna a
21

<210> 413
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 14
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 413

cuccauggac auunauucaa a
21

<210> 414
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 414
cgccauggac auuaauucaa a
21

<210> 415
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 415
ccccauggac auuaauucaa a
21

<210> 416
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 416
acccauggac auuaauucaa a
21

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 417
cccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 418
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 418
accauggaca uuaauucaac a
21

<210> 419
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 14
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 419
accauggaca uuanuucaac a
21

<210> 420
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 4
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 420
accnuggaca uuaauucaac a
21

<210> 421
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 1
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 421
nccauggaca uuaauucaac a
21

<210> 422
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 422
acucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 423
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 423
gcucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 424
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 424
uccagagcca aaaucaagau u
21

<210> 425
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 425
accagagcca aaaucaagau u
21

<210> 426
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 426
gugauggaga auuuugguug a
21

<210> 427
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 427
gcgauggaga auuuugguug a
21

<210> 428
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 428
ugauggagaa uuuugguugg a
21

<210> 429
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 19
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 429
uccauggaca uuaauucanc a
21

<210> 430
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 18
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 430
uccauggaca uuaauucnac a
21

<210> 431
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 431
gcucaacaua uuugaucagu u
21

<210> 432
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 19
<223> n = inosin (hypoxanthin)

<400> 432
gcucaacaua uuugaucanu a
21

<210> 433
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 433
ccucaacaua uuugaucagu a
21

<210> 434
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 434
gcccaacaua uuugaucagu a
21

<210> 435
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 435
gcgcaacaua uuugaucagu a
21

<210> 436
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 436
acccaacaua uuugaucagu a
21

<210> 437
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 437
acgcaacaua uuugaucagu a
21

<210> 438
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 438
acccauggac auuaatucaa a
21

<210> 439
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 15
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 439
gcucaacaua uuugnucagu a
21

<210> 440

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

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 10
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 440
gcucaacaun uuugaucagu a
21

<210> 441
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 441
gcucaacnua uuugaucagu a
21

<210> 442
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<220>
<221> bazơ đã được cải biến
<222> 8, 10
<223> n = 2-aminoađenin

<400> 442
gcucaacnun uuugaucagu a
21

<210> 443

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

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

<400> 443
gggacauggu cuuaaagacu u
21

<210> 444
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 444
cuacuccaua gugaagcaau a
21

<210> 445
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 445
gacuugggau cacaaagcaa a
21

<210> 446
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 446
gguugcuaug uuagacgaug u
21

<210> 447
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 447
ggaagauaua cuccauagug a
21

<210> 448
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 448
gucacgaaac caacuauacg a
21

<210> 449
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

<400> 449
gucuacuugg gaucacaaag a
21

<210> 450
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

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

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

<400> 450
ggaagauaua cuccauanug a
21