

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992494 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.24(22) Дата подачи заявки
2018.05.16

(51) Int. Cl. A61K 38/17 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА ПУТЕМ ДОСТАВКИ КОДОН-ОПТИМИЗИРОВАННОЙ мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ CFTR

(31) 62/507,061; 62/532,301; 62/580,782;
62/592,238; 62/659,053(32) 2017.05.16; 2017.07.13; 2017.11.02;
2017.11.29; 2018.04.17

(33) US

(86) PCT/US2018/033011

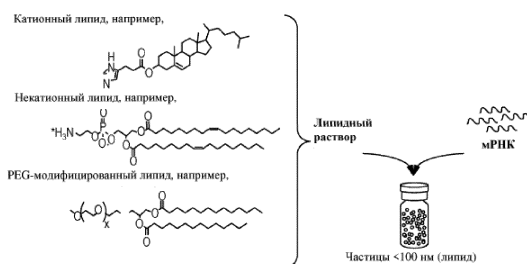
(87) WO 2018/213476 2018.11.22

(71) Заявитель:
ТРАНСЛЕЙТ БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хартлейн Майкл, Дероза Франк,
Кимура Алан, Абисал Джонатан, Диаз
Ануша, Карв Шриран, Пейтел Зарна
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится, среди прочего, к способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл и где стадия введения предусматривает ингаляцию.



A1

201992494

201992494

A1

ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА ПУТЕМ ДОСТАВКИ КОДОН-ОПТИМИЗИРОВАННОЙ мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ CFTR

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет предварительных заявок на выдачу патентов США с серийным № 62/507061, поданной 16 мая 2017 года; с серийным № 62/532301, поданной 13 июля 2017 года; с серийным № 62/580782, поданной 2 ноября 2017 года; с серийным № 62/592238, поданной 29 ноября 2017 года; и с серийным № 62/659053, поданной 17 апреля 2018 года, раскрытия которых тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящее описание ссылается на Перечень последовательностей (поданный в электронном виде как файл .txt под названием «SL_MRT-2005PCT-US» 16 мая 2018 года. Файл .txt был создан 15 мая 2018 года, и его размер составляет 152577 байтов. Полное содержание Перечня последовательностей включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Кистозный фиброз является наследственным аутосомным заболеванием, возникающим в результате мутации гена CFTR, кодирующий хлорид-ионный канал, который, как полагают, участвует в регуляции множества других ионных каналов и транспортных систем в эпителиальных клетках. Потеря функции CFTR приводит к хроническому заболеванию легких, аберрантному продуцированию слизи и значительному снижению продолжительности жизни. См., в целом, Rowe et al., New Engl. J. Med. 352, 1992-2001 (2005).

[0004] В настоящее время не существует лечения кистозного фиброза (CF). В литературе задокументированы многочисленные трудности, возникающие при попытке индуцировать экспрессию CFTR в легких. Например, вирусные векторы, содержащие ДНК CFTR, запускали иммунные ответы, но симптомы CF после введения оставались. Conese et al., J. Cyst. Fibros. 10 Suppl 2, S114-28 (2011); Rosenecker et al., Curr. Opin. Mol.

Theg. 8, 439-45 (2006). Также сообщалось о том, что отличная от вирусной доставка ДНК, в том числе ДНК CFTR, запускает иммунные ответы. Alton et al., Lancet 353, 947-54 (1999); Rosenecker et al., J Gene Med. 5, 49-60 (2003). Кроме того, отличные от вирусных ДНК-векторы сталкиваются с дополнительной проблемой, заключающейся в том, что механизм комплекса ядерных пор обычно не импортирует ДНК в ядро, где может происходить транскрипция. Pearson, Nature 460, 164-69 (2009).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение относится, среди прочего, к способам лечения кистозного фиброза с помощью мРНК, кодирующей белок регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл, и стадия введения предусматривает ингаляцию. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, находится в диапазоне от 0,4 мг/мл до 0,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 24 мг или меньше в неделю. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 16 мг или меньше в неделю. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 8 мг или меньше в неделю.

[0006] В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную

последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

[0007] В некоторых вариантах осуществления композицию распыляют перед ингаляцией. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в виде замороженной стерильной суспензии до введения. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в одноразовом флаконе до введения. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит менее 5,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления дозировка мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 8 мг до 24 мг.

[0008] В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 5'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 3'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

[0009] В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, инкапсулирована в наночастицу. В некоторых вариантах осуществления наночастица представляет собой липосому. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более некатионных липидов и один или более PEG-модифицированных липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина. В некоторых вариантах осуществления липосома имеет размер менее приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления липосома имеет размер, находящийся в диапазоне от 40 нм до 60 нм. В некоторых вариантах осуществления не более трех отличающихся липидных компонентов представляют собой катионный липид, некатионный липид и PEG-модифицированный липид. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит холестериновый сложный эфир имидазола (ICE), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-

фосфоэтаноламин (DOPE) и 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K). В некоторых вариантах осуществления ICE и DOPE присутствуют в молярном соотношении $>1:1$. В некоторых вариантах осуществления ICE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>10:1$. В некоторых вариантах осуществления DOPE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>5:1$.

[0010] В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 3,0 до 4,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 3,2 мл композиции.

[0011] Следует учитывать, что все варианты осуществления, описанные выше, применимы ко всем аспектам настоящего изобретения. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробного описания, графических материалов и формулы изобретения. Однако, следует понимать, что подробное описание, графические материалы и формула изобретения, хотя в них и указываются варианты осуществления настоящего изобретения, приведены исключительно в иллюстративных целях, а не для ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] Графические материалы приведены исключительно в иллюстративных целях, а не для ограничения.

[0013] На **фигуре 1** изображена общая структура композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR, и упрощенный процесс составления.

[0014] На **фигуре 2** изображен иллюстративный график числа копий мРНК/г в ткань легкого крысы после обработки крыс загруженными мРНК hCFTR липосомами.

[0015] На **фигуре 3** изображен иллюстративный график числа копий мРНК в ткани легкого примата (NHP) после обработки NHP загруженными мРНК hCFTR липосомами.

[0016] На **фигуре 4** изображен иллюстративный график, показывающий повышенную активность хлоридного канала, демонстрируемую после трансфекции загруженными мРНК hCFTR липосомами.

[0017] На **фигуре 5** изображена иллюстративная ИНС белка hCFTR в ткани легкого от примата после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

[0018] На **фигуре 6** изображен иллюстративный график кратного увеличения копий мРНК CO-hCFTR по сравнению с эндогенными уровнями мРНК CFTR в ткани легкого примата после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

[0019] На **фигуре 7** изображен иллюстративный график процента мРНК CO-hCFTR, доставленной в ткань легкого примата, по сравнению с тканью дыхательных путей после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

[0020] На **фигуре 8А-С** показана экспрессия происходящего от мРНК белка CFTR в эпителиальных клетках верхней части бронхов примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На **фигуре 8А** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа) без видимого происходящего от мРНК белка CFTR, присутствующего в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов. На **фигуре 8В** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов. На **фигуре 8С** представлены типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева),

окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов.

[0021] На **фигуре 9А-С** показана экспрессия полученного из мРНК CFTR белка в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На **фигуре 9А** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом видимый происходящий от мРНК белок CFTR отсутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов. На **фигуре 9В** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов. На **фигуре 9С** представлены типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов.

[0022] На **фигуре 10А-С** показана экспрессия происходящего от мРНК белка CFTR в клетках альвеолярной области легкого примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в

клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На **фигуре 10А** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR отсутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток. На **фигуре 10В** представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток. На **фигуре 10С** показаны типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивания эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0023] Для того чтобы настоящее изобретение было более понятным, сначала ниже определяются некоторые термины. Дополнительные определения для следующих терминов и других терминов приводятся о всему описанию. Публикации и другие справочные материалы, упоминаемые в настоящем документе для описания предшествующего уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительных подробностей, касающихся его осуществления на практике, тем самым включены посредством ссылки.

[0024] *Примерно или приблизительно.* Используемый в настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» применительно к одному или более рассматриваемым значениям относится к значению, которое подобно указанному эталонному значению. В определенных вариантах осуществления термин «примерно»

или «приблизительно» относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в обоих направлениях (более или менее) от указанного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (кроме случаев, когда такое число будет превышать 100% возможного значения).

[0025] *Доставка.* Используемый в настоящем документе термин «доставка» охватывает и локальную, и системную доставку. Например, доставка мРНК охватывает ситуации, в которых мРНК доставляют в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и сохраняется в целевой ткани (что также называют «локальным распределением» или «локальной доставкой»), и ситуации, в которых мРНК доставляют в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и секретируется в систему кровообращения пациента (например, сыворотку) и систематически распределяется и захватывается другими тканями (что также называют «системным распределением» или «системной доставкой»). В некоторых вариантах осуществления доставка является легочной доставкой, например, включающей в себя распыление.

[0026] *Инкапсуляция.* Используемый в настоящем документе термин «инкапсуляция» или грамматический эквивалент, относится к процессу заключения молекулы мРНК в наночастицу.

[0027] *Экспрессия.* Как используется в настоящем документе, «экспрессия» последовательности нуклеиновой кислоты относится к трансляции мРНК в полипептид, сборке нескольких полипептидов (например, тяжелой цепи или легкой цепи антитела) в интактный белок (например, антитело) и/или к посттрансляционной модификации полипептида или полностью собранного белка (например, антитела). В настоящей заявке термины «экспрессия», «продуцирование» и грамматические эквиваленты используют взаимозаменяемо.

[0028] *Функциональная.* Как используется в настоящем документе, «функциональная» биологическая молекула представляет собой биологическую молекулу в форме, в которой она проявляет свойство и/или активность, которыми она характеризуется.

[0029] *Период полужизни.* Используемый в настоящем документе термин «период полужизни» означает время, необходимое для того, чтобы количество, например,

концентрация или активность нуклеиновой кислоты или белка, упало до половины его значения, измеренного в начале периода времени.

[0030] *Улучшать, увеличивать или уменьшать*. Используемые в настоящем документе термины «улучшать», «увеличивать» или «уменьшать», или грамматические эквиваленты указывают значения, которые относятся к исходному измерению, такому как измерение у того же индивидуума, до начала лечения, описанного в настоящем документе, или к измерению у контрольного субъекта (или множественного контрольного субъекта) при отсутствии лечения, описанного в настоящем документе. «Контрольный субъект» - это субъект, страдающий той же формой заболевания, что и субъект, подвергаемый лечению, примерно того же возраста, что и субъект, подвергаемый лечению.

[0031] *In Vitro*. Используемый в настоящем документе термин «*in vitro*» относится к событиям, которые происходят в искусственной среде, *например*, в тестовой пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток и *т. д.*, а не в многоклеточном организме.

[0032] *In Vivo*. Используемый в настоящем документе термин «*in vivo*» относится к событиям, которые происходят в многоклеточном организме, таком как человек и не являющееся человеком животное. В контексте систем на основе клеток этот термин может использоваться в отношении событий, которые происходят в живой клетке (в отличие, например, от *in vitro* систем).

[0033] *Выделенное*. Используемый в настоящем документе термин «выделенное» относится к веществу и/или соединению, которое было (1) отделено по меньшей мере от некоторых из компонентов, с которыми оно связано при изначальном получении (будь то в природе и/или в экспериментальных условиях), и/или (2) продуцировано, получено и/или изготовлено руками человека. Выделенные вещества и/или соединения могут быть отделены от приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99% других компонентов, с которыми они изначально связаны. В некоторых вариантах осуществления выделенное средства характеризуются

приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99% чистотой. Как используется в настоящем документе, вещество является «чистым», если оно практически не содержит других компонентов. Как используется в настоящем документе, вычисление процента чистоты выделенных веществ и/или соединений не должно включать вспомогательные средства (*например*, буфер, растворитель, воду и *т. д.*).

[0034] Матричная РНК (мРНК). Используемый в настоящем документе термин «матричная РНК (мРНК)» относится к полинуклеотиду, который кодирует по меньшей мере один полипептид. мРНК, как используется в настоящем документе, охватывает и модифицированные, и немодифицированные РНК. мРНК может содержать одну или более кодирующих и не кодирующих областей. мРНК может быть очищена из природных источников, получена с использованием рекомбинантных систем экспрессии и необязательно очищена, химически синтезирована и *т. д.* При необходимости, *например*, в случае химически синтезированных молекул, мРНК может включать в себя нуклеозидные аналоги, такие как аналоги, имеющие химически модифицированные основания или сахара, каркасные модификации и *т. д.* Последовательность мРНК представлена в 5'–3'-направлении, если не указано иное.

[0035] Нуклеиновая кислота. Используемый в настоящем документе термин «нуклеиновая кислота» в его самом широком смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой соединение и/или вещество, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь посредством сложной фосфодиэфирной связи. В некоторых вариантах осуществления «нуклеиновая кислота» относится к индивидуальным остаткам нуклеиновой кислоты (*например*, нуклеотидам и/или нуклеозидам). В некоторых вариантах осуществления «нуклеиновая кислота» относится к полинуклеотидной цепи, содержащей индивидуальные остатки нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления «нуклеиновая кислота» охватывает РНК, а также одно- и/или двухнитевые ДНК и/или кДНК. Кроме того, термины «нуклеиновая кислота», «ДНК», «РНК» и/или подобные термины включают в себя аналоги нуклеиновой кислоты, т. е. аналоги с каркасом, отличным от сложного

фосфодиэфирного. Например, так называемые «пептидные нуклеиновые кислоты», которые известны в уровне техники и имеют пептидные связи вместо сложных фосфодиэфирных связей в каркасе, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Термин «нуклеотид последовательность, кодирующая аминокислота последовательность» включает в себя все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и/или кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Нуклеотидные последовательности, которые кодируют белки и/или РНК, могут включать в себя интроны. Нуклеиновые кислоты могут быть очищены от природных источников, получены с использованием рекомбинантных систем экспрессии и необязательно очищены, химически синтезированы и т. д. При необходимости, например, в случае химически синтезированных молекул, нуклеиновые кислоты могут включать в себя нуклеозидные аналоги, такие как аналоги, имеющие химически модифицированные основания или сахара, каркасные модификации и т. д. Последовательность нуклеиновой кислоты представлена в 5'–3'-направлении, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит натуральные нуклеозиды (например, аденозин, тимидин, гуанозин, цитидин, уридин, дезоксиаденозин, дезокситимидин, дезоксигуанозин и дезоксицитидин); нуклеозидные аналоги (например, 2-аминоаденозин, 2-тиотимидин, инозин, пирроло-пиримидин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C-5-пропинил-цитидин, C-5-пропинил-уридин, 2-аминоаденозин, C5-бромурин, C5-фторуридин, C5-йодуридин, C5-пропинил-уридин, C5-пропинил-цитидин, C5-метилцитидин, 2-аминоаденозин, 7-дезааденозин, 7-дезагуанозин, 8-оксааденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанин и 2-тиоцитидин); химически модифицированные основания; биологически модифицированные основания (например, метилированные основания); интеркалированные основания; модифицированные сахара (например, 2'-фторрибоза, рибоза, 2'-дезоксирибоза, арабиноза и гексоза) и/или модифицированные фосфатные группы (например, фосфоротиоаты и 5'-N-фосфоамидатные связи). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение, в частности, относится к «немодифицированным нуклеиновым кислотам», то есть нуклеиновым кислотам (например, полинуклеотидам и остаткам, в том числе нуклеотидам и/или нуклеозидам), которые не были химически модифицированы для облегчения или достижения доставки. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды Т и U используют взаимозаменяемо в описаниях последовательностей.

[0036] Пациент. Используемый в настоящем документе термин «пациент» или «субъект» относится к любому организму, в который может быть введена композиция, *например*, для экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целей. Типичные пациенты включают в себя животных (*например*, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы и/или люди). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. Человек включает в себя пренатальные и постнатальные формы.

[0037] Фармацевтически приемлемый. Термин «фармацевтически приемлемый», как используется в настоящем документе, относится к веществам, которые, в рамках медицинского заключения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным отношением польза/риск.

[0038] Субъект. Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к человеку или любому отличному от человека животному (*например*, мышь, крыса, кролик, собака, кошка, крупный рогатый скот, свинья, овца, лошадь или примат). Человек включает в себя пренатальные и постнатальные формы. Во многих вариантах осуществления субъектом является человек. Субъектом может быть пациент, который относится к человеку, обращающемуся в медицинское учреждение для диагностирования или лечения заболевания. Термин «субъект» используют в настоящем документе взаимозаменяемо с «индивидуумом» или «пациентом». Субъект может быть поражен или подвержен заболеванию или нарушению, но может проявлять или не проявлять симптомы заболевания или нарушения.

[0039] По сути. Используемый в настоящем документе термин «по сути» относится к качественному состоянию, демонстрирующему полную или почти полную меру или степень рассматриваемых характеристики или свойства. Рядовому специалисту в биологических областях будет понятно, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или завершаются или достигают, или избегают абсолютного результата. Поэтому, термин «по сути» используют в настоящем документе для обозначения потенциального отсутствия завершенности, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[0040] *Лечение*. Используемый в настоящем документе термин «лечить», «лечение» или «процесс лечения» относится к любому способу, используемому для частичного или полного облегчения, улучшения, ослабления, подавления, предотвращения, задержки проявления, уменьшения степени тяжести и/или уменьшения частоты возникновения один или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение может быть назначено субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания и/или проявляются только ранние признаки заболевания, с целью уменьшения риска развития патологии, связанной с заболеванием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0041] Настоящее изобретение относится к, среди прочего, способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл, и где стадия введения предусматривает ингаляцию.

[0042] В следующих разделах подробно описываются различные аспекты настоящего изобретения. Использование разделов не предназначено для ограничения настоящего изобретения. Каждый раздел может применяться к любому аспекту настоящего изобретения. В данной заявке использование «или» означает «и/или», если не указано иное.

Кистозный фиброз

[0043] Кистозный фиброз, также известный как муковисцидоз, представляет собой аутосомное рецессивное генетическое нарушение, которое наиболее критически влияет на легкие, а также на поджелудочную железу, печень и кишечник (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168(8):918-951; Ratjen et al., *Lancet Lond Engl.* (2003) 361(9358):681-689; O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). Кистозный фиброз вызывается мутациями в гене, кодирующем белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). Этот белок функционирует как канал, который транспортирует хлоридные ионы через мембрану клеток и необходим для регулирования компонентов слизи, пота, слюны, слез и

пищеварительных ферментов. Вызывающие заболевание мутации в белке CFTR вызывают дисфункцию его активности в качестве канала, что приводит к аномальному транспорту ионов хлорида и натрия через эпителий, приводящему к плотным, вязким выделениям в легком, поджелудочной железе и других органах, что характерно для заболевания CF (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904; Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352(19):1992-2001). У большинства пациентов с CF развивается тяжелое хроническое заболевание легких, связанное с обструкцией дыхательных путей, отчасти из-за повышенных уровней сульфатированных муцинов, воспаления и рецидивных инфекций, которые в конечном итоге приводят к летальному исходу; средняя прогнозируемая продолжительность жизни в США составляет 40,7 года. Кистозный фиброз является наиболее частым летальным генетическим заболеванием среди белого населения.

[0044] Симптомы часто появляются в младенчестве и детском возрасте, причем наиболее частыми являются респираторные симптомы, сопровождающиеся задержкой развития, стеатореей и мекониевой непроходимостью кишечника (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168(8):918-951). Наиболее распространенные осложнения CF связаны с легкими и включают в себя закупорку узких проходов пораженных органов с густыми выделениями. Такие блокировки приводят к ремоделированию и инфекции в легком, вызывают повреждение поджелудочной железы из-за накопленных пищеварительных ферментов и закупорки кишечника. Диабет является наиболее распространенным нелегочным осложнением и представляет собой отдельное заболевание, известное как диабет, связанный с CF.

[0045] Легкие индивидуумов с CF колонизированы и заражены бактериями с раннего возраста. Это приводит к хронической инфекции дыхательных путей и воспалению, прогрессированию бронхоэктаза, задержке газов, гипоксемии и гиперкапнии. Легочная недостаточность является причиной 68,1% смертей, связанных с CF, в США. На начальной стадии обычные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, колонизируют и заражают легкие. Со временем доминирует *Pseudomonas aeruginosa* (а иногда *Burkholderia cepacia*). К 18 годам у 80% пациентов с классическим CF накапливается *P. aeruginosa*, а у 3,5% накапливается *B. cepacia*. Попадая в легкие, эти бактерии адаптируются к окружающей среде и развивают устойчивость к обычно используемым антибиотикам.

[0046] Основной дефект, вызывающий CF, представляет собой аномальный эпителиальный транспорт анионов из-за недостаточной экспрессии или дисфункции белка CFTR. Белок CFTR в основном функционирует как хлоридный канал в мембранах эпителиальных клеток; однако он также участвует в ряде других функций клеточной мембраны, таких как ингибирование транспорта натрия через эпителиальный натриевый канал, регуляция хлоридного канала внешнего выпрямления и регуляция аденозинтрифосфатных (АТФ) каналов (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). CF вызывается мутациями в гене, кодирующем белок CFTR, из которых было идентифицировано более 1500 вызывающих заболевание мутаций (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). Более распространенные генные мутации приводят к отсутствию синтеза белка CFTR (класс I), дефектному процессингу и созреванию белка CFTR (класс II) или экспрессии белка CFTR с дефектом регуляции, например, с пониженным связыванием АТФ и гидролизом (класс III) (Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352(19):1992-2001). Делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) является наиболее распространенной мутацией CFTR во всем мире и является дефектом класса II, при котором неправильно свернутый белок быстро разлагается клеткой вскоре после синтеза (Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352(19):1992-2001). Недостаток функционального белка CFTR вызывает обструкцию слизистой оболочки экзокринных желез у пациентов с CF, вторичную по отношению к аномальному транспорту хлорида и натрия через эпителий. В легких это приводит к развитию густых, вязких выделений, которые блокируют дыхательные пути и подслизистые железы, что, в свою очередь, приводит к хронической бактериальной инфекции и воспалению, как описано выше.

[0047] Респираторные симптомы кистозного фиброза включают в себя постоянный кашель с выделением густой слизи (мокроты), хрипы, одышку, непереносимость физических упражнений, повторные инфекции легких и воспаленные носовые ходы или заложенный нос. Пищеварительные симптомы кистозного фиброза включают в себя неприятный запах, слизистый стул, плохое увеличение веса и роста, кишечную блокаду, особенно у новорожденных (мекониевую непроходимость кишечника) и тяжелые запоры.

[0048] Существует несколько различных способов оценки симптомов кистозного фиброза. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по объему форсированного выдоха (FEV), который измеряет,

сколько воздуха человек может выдохнуть при форсированном дыхании. В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за первую секунду форсированного дыхания (FEV_1). В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за вторую секунду форсированного дыхания (FEV_2). В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за третью секунду форсированного дыхания (FEV_3). В одном варианте осуществления измеряется форсированная жизненная емкость (FVC), которая представляет собой общее количество воздуха, выдыхаемого во время теста FEV. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по баллу респираторного домена пересмотренного опросника кистозного фиброза (CFQ-R). Балл респираторного домена CFQ-R является мерой респираторных симптомов, относящихся к пациентам с CF, таких как кашель, продуцирование мокроты и затрудненное дыхание. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по относительному риску легочного обострения. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по изменению массы тела. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по изменению ионов хлорида в потовой жидкости (ммоль/л).

Отбор пациентов

[0049] Настоящее изобретение подходит для лечения пациентов с различными дефектами CFTR, в том числе без ограничения пациентов с разными симптомами CFTR, мутациями или классами, описанными в настоящем документе.

[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса I (синтез дефектного белка), показанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса II (аномальные процессинг и миграция), показанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса III (дефектное регулирование/гейтирование канала), показанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение

может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса IV (пониженная проводимость канала), показанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса V (пониженные синтез и/или миграция), показанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих любую комбинацию специфических мутаций, выбранных из таблицы 1 (например, одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, или десять или более мутаций из разных классов, показанных в таблице 1).

Таблица 1. Классификация мутации гена CFTR

Категория	Мутация	Специфические мутации
Класс I	Дефектный синтез белка (бессмысленный, сдвиг рамки считывания, абберрантный сплайсинг)	1078delT, 1154 insTC, 1525-2A > G, 1717-1G > A, 1898+1G > A, 2184delA, 2184 insA, 3007delG, 3120+1G > A, 3659delC, 3876delA, 3905insT, 394delTT, 4010del4, 4016insT, 4326delTC, 4374+1G > T, 441delA, 556delA, 621+1G > T, 621-1G > T, 711+1G > T, 875+1G > C, E1104X, E585X, E60X, E822X, G542X, G551D/R553X, Q493X, Q552X, Q814X, R1066C, R1162X, R553X, V520F, W1282X, Y1092X
Класс II	Аномальные процессинг и миграция	A559T, D979A, ΔF508, ΔI507, G480C, G85E, N1303K, S549I, S549N, S549R
Класс III	Дефектное регулирование/гейтирование канала	G1244E, G1349D, G551D, G551S, G85E, H199R, I1072T, I48T, L1077P, R560T, S1255P, S549N (R75Q)
Класс IV	Пониженная проводимость канала	A800G, D1152H, D1154G, D614G, delM1140, E822K, G314E, G576A, G622D, G85E, H620Q, I1139V, I1234V, L1335P, M1137V, P67L, R117C, R117P, R117H, R334W, R347H, R347P, R347P/R347H, R792G, S1251N, V232D

Класс V	Пониженные синтез и/или миграция	2789+5G > A, 3120G > A, 3272-26A > G, 3849+10kbC > T, 5T вариант, 621+3A > G, 711+3A > G, A445E, A455E, IVS8 poly T, P574H, 875+1G > C
---------	----------------------------------	--

[0051] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой мужчину или женщину возрастом 2 лет или старше, или 3 лет или старше, или 6 лет или старше, или 7 лет или старше, или 12 лет или старше, или 13 лет или старше, или 18 лет или старше, или 19 лет или старше, или 25 лет или старше, или 25 лет или старше, или 30 лет или старше, или 35 лет или старше, или 40 лет или старше, или 45 лет или старше, или 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении возраст пациента составляет менее 50 лет, или менее 45 лет, или менее 40 лет, или менее 35 лет, или менее 30 лет, или менее 25 лет, или менее 20 лет, или менее 19 лет, или менее 18 лет, или менее 13 лет, или менее 12 лет, или менее 7 лет, или менее 6 лет, или менее 3 лет, или менее 2 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой мужчину или женщину возрастом от 2 до 18 лет, или от 2 до 12 лет, или от 2 до 6 лет, или от 6 до 12 лет, или от 6 до 18 лет, или от 12 до 16 лет, или от 2 до 50 лет, или от 6 до 50 лет, или от 12 до 50 лет, или от 18 до 50 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой женщину, которая беременна или может стать беременной.

[0052] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет значение ионов хлорида в потовой жидкости ≥ 60 ммоль/л, ≥ 65 ммоль/л, ≥ 70 ммоль/л, ≥ 75 ммоль/л, ≥ 80 ммоль/л, ≥ 85 ммоль/л, ≥ 90 ммоль/л, ≥ 95 ммоль/л, ≥ 100 ммоль/л, ≥ 110 ммоль/л, ≥ 120 ммоль/л, ≥ 130 ммоль/л, ≥ 140 ммоль/л или ≥ 150 ммоль/л при количественном поликарпиновом ионтофорезном тесте (задокументированное в медицинской карте субъекта). В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет хроническое синусно-пульмональное заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающие на заболевание CF. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет хроническое синусно-пульмональное заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающие на заболевание CF.

[0053] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет FEV₁ $\geq 50\%$ и $\leq 90\%$ (например, $\leq 85\%$, $\leq 80\%$, $\leq 75\%$, $\leq 70\%$, $\leq 65\%$, $\leq 60\%$ или $\leq 55\%$)

прогнозируемой нормы (т. е. среднего FEV пациентов без CF) на основе возраста, пола и роста пациента. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет насыщение кислородом в состоянии покоя $\geq 92\%$ в комнатном воздухе (пульсовая оксиметрия). В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет индекс массы тела $\geq 17,5$ кг/м² и массу ≥ 40 кг.

[0054] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент получил или одновременно получает другие медицинские препараты от CF. Например, нуждающийся в лечении пациент может получать комбинированное лекарственное средство люмакафтор/ивакафтор (ORKAMBI) или мог проходить это лечение в течение по меньшей мере 28 дней до начала лечения в соответствии с настоящим изобретением. Другие медицинские препараты от CF могут включать в себя без ограничения рутинные ингаляционные терапевтические средства, направленные на очистку дыхательных путей и контроль респираторных инфекций, такие как бронходилататоры, рчДНКазы (PULMOZYME), гипертонический раствор, антибиотики, стероиды; и другие рутинные связанные с CF терапевтические средства, такие как системные антибиотики, ферменты поджелудочной железы, поливитамины, а также медицинские препараты против диабета и для печени.

[0055] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент не курил в течение минимум 2 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент не получает лечение ингаляционной рчДНКазой (PULMOZYME) в течение 24 часов до и/или после введения композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

[0056] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент получал лечение или в настоящее время получает лечение гормональными заместительными терапевтическими средствами, заместительной терапией гормона щитовидной железы, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и рецептурным дронабинолом (MARINOL) в ходе лечения.

[0057] В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного фиброза, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного

фиброза за по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часа, по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель или по меньшей мере 8 недель до введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного фиброза за менее чем 12 часов, менее чем 24 часа, менее чем 36 часов, менее чем 48 часов, менее чем 72 часа, менее чем 1 неделю, менее чем 2 недели, менее чем 3 недели, менее чем 4 недели, менее чем 5 недель, менее чем 6 недель, менее чем 7 недель, менее чем 8 недель, менее чем 9 недель или менее чем 10 недель до введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

Состав и введение

[0058] В соответствии с настоящим изобретением соответствующий состав для лечения содержит мРНК, кодирующую любой полноразмерный белок CFTR, его фрагмент или часть, которые могут быть замещены для активности встречающегося в природе белка CFTR и/или снижения интенсивности, тяжести и/или частоты одного или более симптомов, связанных с кистозным фиброзом.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соответствующей последовательность мРНК является последовательность мРНК, кодирующая человеческий белок CFTR (hCFTR). В некоторых вариантах осуществления соответствующая последовательность мРНК кодон-оптимизирована для эффективной экспрессии в человеческих клетках. Иллюстративные кодон-оптимизированная кодирующая CFTR последовательность мРНК и соответствующая аминокислотная последовательность показаны в таблице 2.

Таблица 2. Иллюстративные последовательности мРНК CFTR и белка

Кодон- оптимиз ированн ая кодирую щая человеч	AUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCU CUUCUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGGUACAGAC AGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCAAAUCCCUUCCGUGGAC UCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAG AGAACUCGCCUCAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUA GGCGGUGCUUUUUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUUCCUC UACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGG ACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAA
--	---

еский CFTR	GCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUC GUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCA CAUUGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUGUUUUCUCCUGAUCUACA AGAAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUCC AUCGGCCAGCUCGUGUCCUGCUCUCCAACAUCUGAACAAGUU CGACGAGGGCCUCGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUC UGCAAGUGGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAA GCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACU GUUCCAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACC AGAGAGCCGGAAAGAUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAA AUGAUCGAAAACAUCCAGUCAGUGAAGGCCUACUGCUGGGAAGA GGCCAUGGAAAAGAUUAUGAAAACCUCCGGCAAACCGAGCUGA AGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUC AACUCGUCC GCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUUCUCCGUGCU CCCCUACGCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCUUA CCACCAUUCUUCUGUAUCGUGCUCCGCAUGGCCGUGACCCGG CAGUCCCCAUGGGCCGUGCAGACUUGGUACGACUCCCUGGGAGC CAUUAACAAGAUCAGGACUCCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGA CCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAAAAC GUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGGCGAACUGUUCGAGAA GGCCAAGCAGAACAACAACACCGCAAGACCUCGAACGGUGACG ACUCCUCUUCUUUCAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCCGUG CUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAAAGAGGACAGCUCCUGGC GGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAGACUUCCUGCUGAUGG UGAUC AUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGCAC UCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCUGGAUCAUGCC CGGAACCAUUAAGGAAAACAUCAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUG AAUACCGCUACCGGUCCGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAG GAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAGAUAAACAUUCGUGCUGGGCGA AGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAGAAUCUCGC UGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGAC UCCCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUU CGAAUCGUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCC UCGUGACCUCCAAA AUGGAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUU CUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUACUUUUACGGCACCUCUC GGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGAAGCUGAUGG GUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG AUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGC CCCUGUGUCAUGGACCGAGACUAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGA CCGGGGAAUUCGGCGAAAAGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCC AUUAACUCCAUCGCAAGUUCUCAAUCGUGCAAAGACGCCACU GCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACCCCUUGAGA GGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUC CUGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGC CCGGCGGGCAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGA ACCAGGGCCAAAACAUUCACCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGG AAAGUGUCCCUGGCACCUC AAGCGAAUCUUACCGAGCUCGACAU CUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAAAUUUCCG AAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAU AUGGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCG
---------------	--

	GUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUUGGU GCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUG CUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUC CACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCACUCCA CCUCCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAU ACCCUGCUCGCGAUUGGGUUUCUUCAGAGGACUGCCGCUUGGUCCA CACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGC AUAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAG GCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUCUCCAAGGACAUCGCUAUCCU GGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUCAUCCAGCUGC UGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAG CCUUAACAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUCAU CAUGCUGCGGGCCUACUCCUCCAACACAGCCAGCAGCUGAAGC AACUGGAAUCCGAGGGACGAUCCCCAUCUUCACUCACCUUGUG ACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGGCUUUCGGACGGCA GCCCCUACUUCGAAACCCUCUCCACAAGGCCCUGAACCUCCACAC CGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGA UGCUGAUCGAGAUGAUUUUCGUCUUCUUCUUCUUCGCGGUCACA UUCAUCAGCAUCCUGACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGG AAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUUAUGAGCACCCUGCAGU GGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGAAGC GUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGGAAA ACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCA AGGUCAUGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAU UGGCCCUCGAGGAGGUCAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAA GUACACCGAGGGAGGAAACGCCAUUCUCGAAAACAUCAGCUUCU CCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCGGGCGGACCGGU UCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUCUCCGGCUGCUGAA UACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUGCA UUACUCUGCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAG AAGGUGUUAUCUUCUCGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCC UUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUUCUGGAAGGUCGCCGACG AGGUCGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAAUUCUGGAAAGCUG GACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGACA UAAGCAGCUCAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCA AGAUUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUC ACCUACCAGAUCAUCAGGAGGACCCUGAAGCAGGCCUUGCCGA UUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUGCUGG AGUGCCAGCAGUUCUGGUCAUCGAGGAGAACAAAGGUCCGCCAA UACGACUCCAUAUCAAAGCUCCUCAACGAGCGGUCGCUUUCAG ACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCGCGCAUC GGAACAGCUCAAAGUGCAAAUCGAAGCCGCAGAUUCGACCCUUG AAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUA (SEQ ID NO: 1)
Последовательность человеческого	MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNL SEKLEREWDRELASKKNPKLINLRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKA VQPLLLGRIIASYDPDNKEERSIAIYLGIGLCLLFIVRTLHLHPAIFGLHH IGMQMRIAMFSLIYKKTLLKSSRLDKISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLA LAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLIVLALFQAGLGRM

белка CFTR	MMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENLRQ TELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTIS FCIVLRMAVTRQFPWAVQTWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLT TTEVVMENVTAFWEEGFGEKFEKAKQNNNNRKTSTNGDDSLFFSNFSL LGTPVLKDINFKIERGQLLA VAGSTGAGKTSLLMVIMGELEPSEGKIK HSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYRSVIKACQLEEDISKF AEKDNIVLGEGGITLSGGQRRARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLDVL TEKEIFESCVCCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTF SELQNLQPDFSSKLMGCDSDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVS WTETKKQSFKQTGEFGEKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEED SDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRISVISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSV NQGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTELDIYSRRLSQETGLEISEEINE EDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLRYITVHKSLIFVLIWCLVIFLAEVA ASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVA DTLLAMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAG GILNRFSDIAILDLLPLTIFDFIQLLLIVIGAI AVVA VLQPYIFVATVP VIVAFIMLRAYFLQTSQQLKQLESEGRSPIFTHLVTSLKGLWTLRAFG RQPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQMRIEMIFVIFIAVTFISIL TTGEGEGRVGIILTLAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMSRSVSRVFKFID MPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLNTE GEIQIDGVSWDSITLQQWRKAFGVIPQKVIFSGTFRKNLDPYEQWSD QEIWKVADEVGLRSVIEQFPGKLDVFLVDGGCVLSHGKQMLCLARS VLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTLKQAFADCTVILCEHRIEAML ECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDRVKLFPHRNSSK CKSKPQIAALKEETEEEVQDTRL (SEQ ID NO: 2)
-----------------------	---

[0060] В одном варианте осуществления кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR включает в себя SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, характеризуется по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью по отношению к SEQ ID NO:1 и кодирует белок CFTR с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:2.

[0061] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, также содержит 5' и 3' UTR последовательности. Ниже показаны иллюстративные 5' и 3' UTR последовательности.

Иллюстративная 5' UTR последовательность

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACG (SEQ ID NO: 3)

Иллюстративная 3' UTR последовательность

CGGGUGGCAUCCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGC
CACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU
(SEQ ID NO: 4)

ИЛИ

GGGUGGCAUCCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCC
ACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU
(SEQ ID NO: 5)

[0062] Таким образом, в одном варианте осуществления иллюстративная полноразмерная кодон-оптимизированная последовательность мPHK CFTR, соответствующая настоящему изобретению, представляет собой

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUG
AAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUG
AGAAAGGGGUACAGACAGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUC
CGUGGACUCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAG
AACUCGCCUCAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUU
UUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUUCUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAA
GGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACA
ACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUU
UUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCACAU
UGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUGUUUUUCCUGAUCUACAAGAAAACUCUGA
AGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUCCAUCGGCCAGCUCGUGUCCCUG
CUCUCCAACAAUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCCUGGCCCACUUCGU
GUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGC
UGCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACUGUUC

CAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAA
 GAUUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCCAGUCAG
 UGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCCGG
 CAAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGGCGCUAUUUCAACUC
 GUCCGCUUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCUCCCCU
 ACGCCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUUCCUUC
 UGUAUCGUGCUCCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCAUGGGCCGUGCAGAC
 UUGGUACGACUCCUGGGAGCCAUAACAAGAUAUCCAGGACUCCUUCAAAAGC
 AGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAA
 AACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAAUUUGGCGAACUGUUCGAGAAGGCCAA
 GCAGAACAAACAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCCUCUUCUUUU
 CAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUC
 GAAAGAGGACAGCUCCUGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAAGACUUC
 CCUGCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGC
 ACUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCUGGAUCAUGCCCGGAACC
 AUUAAGGAAAACAUCAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUC
 CGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAG
 AUAACAUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCU
 AGAAUCUCGUCUGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGA
 CUCCCCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUCUUCGAAUCGU
 GCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACCUCCAAAUG
 GAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUA
 CUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGA
 AGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG
 AUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGCCCCUGUGUC
 AUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAUUCGGCGAAA
 AGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUCAAUC
 GUGCAAAGACGCCACUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACC
 CCUUGAGAGGGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCC
 UGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGCGG
 CAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUUCA
 CCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGAAAGUGUCCCUUGGCACCUCAAGCGAAUC
 UUACCGAGCUCGACAUCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAA
 AUUUCGGAAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAU

GGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUG
 UGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCC
 GAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCA
 AGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCA
 CUUCCACCUCUCUUAUACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAUACC
 CUGCUCGCGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGCUGGUCCACACCUUGAUCAC
 CGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCA
 UGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAG
 GACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUCAUCCA
 GCUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAGCCUU
 ACAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUCAUCAUGCUGCGGGCC
 UACUUCCUCCAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUC
 CCCAUUCUUCACUCACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGG
 CUUUCGGACGGCAGCCCUACUUCGAAACCCUCUUCCACAAGGCCCUGAACCUC
 ACACCGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGC
 AUCGAGAUGAUUUUCGUCAUCUUCUUCAUCGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCU
 GACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGA
 ACAUUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGC
 CUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGG
 AAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCAAGGUCA
 UGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAUUUGGCCCUCCGGAGGU
 CAAUUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAU
 UCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCG
 GGCGGACCGGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUCUCCGGCUGCUG
 AAUACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUAUCUCU
 GCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCU
 CGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAA
 AUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGUCGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAAUUUCC
 UGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGAC
 AUAAGCAGCUCAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUCUG
 CUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAG
 GAGGACCCUGAAGCAGGCCUUUGCCGAUUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACC
 GCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUCCUGGUCAUCGAGGAGAACAAG
 GUCCGCCAAUACGACUCCAUAUCAAAGCUCCUCAACGAGCGGUCGCUGUUCAG

ACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCCCGCAUCGGAACAGCU
CAAAGUGCAAUUCGAAGCCGCAGAU CGCAGCCUUGAAGGAAGAGACUGAGGAA
GAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUGGCAUCCCUUGUGACCCCUCCCCAG
UGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAA
UAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO: 6)

[0063] В другом варианте осуществления иллюстративная полноразмерная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUG
AAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUG
AGAAAGGGGUACAGACAGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUC
CGUGGACUCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAG
AACUCGCCUCAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUU
UUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUUCUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAA
GGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACA
ACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUU
UUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCACAU
UGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUGUUUUCUCCUGAUCUACAAGAAAACUCUGA
AGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUCCAUCGGCCAGCUCGUGUCCCUUG
CUCUCCAACAAUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCCUGGCCCACUUCGU
GUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGC
UGCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACUGUUC
CAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAA
GAUUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCCAGUCAG
UGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCCGG
CAAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUC
GUCCGCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCUCCCCU
ACGCCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUUCCUUC
UGUAUCGUGCUCCGCAUGGCGGUGACCCGGCAGUUCCCAUGGGCCGUGCAGAC
UUGGUACGACUCCCUUGGGAGCCAUAACAAGAUCAGGACUCCUUCAAAAGC
AGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAA
AACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAAUUGGCGAACUGUUCGAGAAGGCCAA

GCAGAACAAACAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCCCUCUUCUUUU
 CAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUC
 GAAAGAGGACAGCUCCUGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAAGACUUC
 CCUGCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGGAAAGAUCAAGC
 ACUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCCUGGAUCAUGCCCCGGAACC
 AUUAAGGAAAACAUCAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUC
 CGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAG
 AUAACAUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCU
 AGAAUCUCGCUGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGA
 CUCCCCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUCUUCGAAUCGU
 GCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACCUCCAAAUG
 GAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUA
 CUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGA
 AGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG
 AUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGCCCCUGUGUC
 AUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAAUUCGGCGAAA
 AGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUCAAUC
 GUGCAAAGACGCCACUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACC
 CCUUGAGAGGGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUC
 UGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCCGGCGGCGG
 CAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUAUCA
 CCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGAAGUGUCCUGGCACCUCAAGCGAAUC
 UUACCGAGCUCGACAUCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAA
 AUUUCGAAAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAU
 GGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUG
 UGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCC
 GAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCA
 AGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCA
 CUUCCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAUACC
 CUGCUCGCGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGCUUGGUCCACACCUUGAUCAC
 CGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCA
 UGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAG
 GACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUAUCCA
 GCUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAGCCUU

ACAUUUUCGUGGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGGCGUUCAUCAUGCUGCGGGCC
 UACUUCCUCCAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUC
 CCCCAUCUUCACUCACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGG
 CUUUCGGACGGCAGCCCUACUUCGAAACCCUCUUCCACAAGGCCCUGAACCUCC
 ACACCGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGC
 AUCGAGAUGAUUUUCGUCAUCUUCUUCAUCGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCU
 GACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGA
 ACAUUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGC
 CUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCGUGUUAAGUUCAUCGACAUGCCUACUGAGGG
 AAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCAAGGUCA
 UGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAUUUGGCCCUCCGGAGGU
 CAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAU
 UCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCG
 GGCGGACCGGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUCCUCCGGCUGCUG
 AAUACCGAGGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUUAUCUCU
 GCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUCAUCUUCU
 CGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUUAACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAA
 AUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGUCGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAAUUUCC
 UGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGAC
 AUAAGCAGCUCAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUG
 CUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAG
 GAGGACCCUGAAGCAGGCCUUUGCCGAUUGCACCGUGAUUUCUCUGCGAGCACC
 GCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUCAUCGAGGAGAACAAG
 GUCCGCCAAUACGACUCCAUUCAAAAGCUCCUCAACGAGCGGUCGCUGUUCAG
 ACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCCCGCAUCGGAACAGCU
 CAAAGUGCAAAUCGAAGCCGCAGAUUGCAGCCUUGAAGGAAGAGACUGAGGAA
 GAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAAGGGUGGCAUCCCUUGUGACCCCUCCCCAGU
 GCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAU
 AAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO: 7)

[0064] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA

TCTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT
GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA

TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTTCGCACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA

AAGCATTGTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCACTACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 8)

[0065] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
CTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTG
CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
GGTCACCAAAGCTGTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
TGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTACAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGGCCAT

CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAAACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA

ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
 TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
 TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TTGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 9)

[0066] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT

GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG

AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT

GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TTGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCCACATAGGAACCTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 10).

[0067] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
 CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
 GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
 AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
 AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
 TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
 TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGGCCAT
 CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
 CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT

TTGGAGAATTGTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTGAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA

TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 11).

[0068] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGA

CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCTATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA

GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC

CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 12).

[0069] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT
GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTTCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTTCCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG

AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCTGAAGGGACTGTGGACT

CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 13).

[0070] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
 CTACCAGATTCCTTCTGTGGA CTGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
 GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTG
 CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
 GGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
 CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
 TGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC

ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
 CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
 GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
 AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
 AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
 TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
 TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTGGGGGGCCAT
 CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
 CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
 TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
 ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
 AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
 ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
 CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTCTG
 GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
 TACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
 TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
 ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
 TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
 AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
 AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
 CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
 AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
 TACTCACAGAGACCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
 ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
 AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
 AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
 GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
 TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT

AAATCTCATGACCCATTTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
 AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
 AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
 TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
 TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
 TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
 CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
 ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
 GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
 CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
 TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
 ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
 TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
 TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAGCCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGTCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA

CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 14).

[0071] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
 CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
 GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
 AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
 AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
 TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
 TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGGCCAT
 CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
 CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
 TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
 ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
 AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
 ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT

CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
 GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
 TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
 TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
 ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
 TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
 AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCAACAGCA
 AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
 CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
 AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
 TACTCACAGAGACCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTG
 ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
 AAAAATTCAATTCTCAATCCTATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
 AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
 GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
 TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
 AAATCTCATGACCCATTGAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
 AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
 AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
 TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
 TGTCTCATCTGGTGCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
 TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
 CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
 ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
 GCCTTTGGTGACACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
 CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
 TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
 ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
 TGTCTGACGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
 TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTGCGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG

CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 15).

[0072] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT

GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCAACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC

ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAGTCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT

TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 16).

[0073] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
CTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTG
CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
GGTCACCAAAGCTGTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
TGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTTCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
GATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTATGATGAG

TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCTATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC

ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 17).

[0074] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCTCTGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCT
 GGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGTCTGACA
 TCTACCAGATCCCCTCTGTGGACTCTGCCGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAG
 AGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAATGCCCT
 GAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTATGGCATCTTCCTGTACCTGGGAG
 AGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATTGCCAGCTATGA
 CCCTGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATTGCCATCTACCTGGGCATTGGCCTGTGC
 CTGCTGTTTCATTGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCTGCCATCTTTGGCCTGCACCA
 CATTGGCATGCAGATGAGAATTGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCCTG
 AAGCTGAGCAGCAGAGTGCTGGACAAGATCAGCATTGGCCAGCTGGTGAGCCTG
 CTGAGCAACAACCTGAACAAGTTTGATGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTTGTGT
 GGATTGCCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCA

GGCCTCTGCCTTCTGTGGCCTGGGCTTCCTGATTGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCG
GCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCTCTG
AGAGACTGGTGATCACCTCTGAGATGATTGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCCTA
CTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGACAGACAGAGCT
GAAGCTGACCAGGAAGGCCGCCTATGTGAGATACTTCAACAGCTCTGCCTTCTTC
TTCTCTGGCTTCTTTGTGGTGTTCCTGTCTGTGCTGCCCTATGCCCTGATCAAGGG
CATCATCCTGAGGAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATTGTGCTGAGGATG
GCCGTGACCAGGCAGTTCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTATGACAGCCTGGGGG
CCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGT
ACAACCTGACCACCACAGAGGTGGTGATGGAGAATGTGACAGCCTTCTGGGAGG
AGGGCTTTGGAGAGCTGTTTGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAGAAAGA
CCAGCAATGGAGATGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCC
TGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATTGAGAGGGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCC
GGCAGCACAGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTG
GAGCCCTCTGAGGGCAAGATCAAGCACTCTGGCAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGT
TCAGCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTTGGGGTGAGCTA
TGATGAGTACAGGTACAGATCTGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAGGAGGACAT
CTCCAAGTTTGCCGAGAAGGACAACATTGTGCTGGGGGAGGGAGGCATCACCT
GTCTGGGGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTACAAGGATGC
CGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTTGGCTACCTGGATGTGCTGACAGAGAAG
GAGATCTTTGAGAGCTGTGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCAGGATCCTGG
TGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCATG
AGGGCAGCAGCTACTTCTATGGCACCTTCTCTGAGCTGCAGAACCTGCAGCCTGA
CTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGTGACAGCTTTGACCAGTTCTCTGCTGAGAGA
AGAAACAGCATCCTGACAGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGGGGATGCC
CCTGTGAGCTGGACAGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACAGGAGAGTTT
GGGGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAAGTTC
AGCATTGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAATGGCATTGAGGAGGACTCTGAT
GAGCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGAGAGGCC
ATCCTGCCCAGGATCTCTGTGATCAGCACAGGCCCCACCCTGCAGGCCAGAAGAA
GACAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACTCTGTGAACCAGGGCCAGAATATCCA
CAGAAAGACCACAGCCAGCACCAGAAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCT
GACAGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACAGGCCTGGAGAT
CTCTGAGGAGATCAATGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTTGATGACATGGA

GAGCATCCCTGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCAC
AAGAGCCTGATCTTTGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGG
CCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGG
CAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTATGCTGTGATCATCACCAGCACCAG
CAGCTACTATGTGTTCTACATCTATGTGGGAGTGGCTGACACCCTGCTGGCCATG
GGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCCTGGTGCACACCCTGATCACAGTGAGCAAGATCC
TGCACCACAAGATGCTGCACTCTGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACAC
CCTGAAGGCTGGAGGCATCCTGAACAGATTGAGCAAGGACATTGCCATCCTGGAT
GACCTGCTGCCCCCTGACCATCTTTGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATTGTGATTGG
AGCCATTGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTTGTGGCCACAGTGCCT
GTGATTGTGGCCTTCATCATGCTGAGGGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGC
TGAAGCAGCTGGAGTCTGAGGGCAGAAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAG
CCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGGGCCTTTGGCAGACAGCCCTACTTTGAGACC
CTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACAGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCA
CCCTGAGATGGTTCCAGATGAGGATTGAGATGATCTTTGTGATCTTCTTCATTGCC
GTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACAGGGGAGGGCGAGGGCAGAGTGGGCATC
ATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCA
GCATTGATGTGGACAGCCTGATGAGATCTGTGAGCAGAGTGTTCAAGTTCATTGA
CATGCCCACAGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAATGGCCA
GCTGAGCAAGGTGATGATCATTGAGAACAGCCATGTGAAGAAGGATGACATCTG
GCCCTCTGGAGGCCAGATGACAGTGAAGGACCTGACAGCCAAGTACACAGAGGG
GGGCAATGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCTGGCCAGAGGGT
GGGCCTGCTGGGCAGAACAGGCTCTGGCAAGAGCACCCCTGCTGTCTGCCTTCCTG
AGGCTGCTGAACACAGAGGGAGAGATCCAGATTGATGGGGTGAGCTGGGACAGC
ATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTTGGGGTGATCCCCCAGAAGGTGTTCA
TCTTCTCTGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGTCTGACCA
GGAGATCTGGAAGGTGGCCGATGAGGTGGGCCTGAGATCTGTGATTGAGCAGTT
CCCTGGCAAGCTGGACTTTGTGCTGGTGGATGGAGGCTGTGTGCTGAGCCATGGC
CACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGC
TGCTGGATGAGCCCTCTGCCCACCTGGACCCTGTGACCTACCAGATCATCAGAAG
AACCCTGAAGCAGGCCTTTGCCGACTGCACAGTGATCCTGTGTGAGCACAGAATT
GAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATTGAGGAGAACAAGGTGAGG
CAGTATGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAATGAGAGAAGCCTGTTTCAGACAGGCC
ATCAGCCCCCTCTGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCCACAGGAACAGCAGCAAGTGC

AAGAGCAAGCCCCAGATTGCCGCCCTGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 18).

[0075] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
TGGACCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGAGCGAC
ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
AGGGAGTGGGACAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
CTGAGGAGGTGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATCGCCAGCTAC
GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGGAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
CCACATCGGCATGCAGATGAGGATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
CTGAAGCTGAGCAGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT
GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGGATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGGCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGGAAGGCCGCCTACGTGAGGTACTTCAACAGCAGCGCC
TTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGAT
CAAGGGCATCATCCTGAGGAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGGATGGCCGTGACCAGGCAGTTCCCCTGGGCGGTGCAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACA
GGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTGCTGGC
CGTGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGGATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG

GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCCAGGGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGGAGGAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGGAAGTTCAGCATCGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCTGGAGAGGAGGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC
GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTAC
ATCACCGTGACACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACCGAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGGGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGGTTTCAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGGGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGGGCCTTCGGCAGGCAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGGTGGTTCCAGATGAGGATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAG
GGCAGGGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT

GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGAGCGTGAGCAGGG
 TGTTCAAGTTCATCGACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
 CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
 AGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
 CCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
 GCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCACCC
 TGCTGAGCGCCTTCCTGAGGCTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGACG
 GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
 TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTA
 CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
 GAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
 TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGGAGCGTGCTG
 AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCGTG
 ACCTACCAGATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
 TCCTGTGCGAGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
 CGAGGAGAACAAAGGTGAGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
 GGAGCCTGTTTCAGGCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCA
 CAGGAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
 GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGGCTGTGA (SEQ ID NO: 19).

[0076] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGATCCCCTCTGGAGAAGGCCTCAGTGGTGTCCAAGCTTTTCTTCTCCTG
 GACCAGGCCCATTTTAAGAAAGGGCTACAGGCAGAGACTTGAGCTGTCTGACATC
 TATCAGATCCCTTCTGTGGATTCTGCTGACAATCTTAGTGAAAAATTGGAAAGGG
 AGTGGGACAGAGAGCTGGCAAGTAAAAAGAACCCCAAGCTGATTAATGCCCTGA
 GGCGCTGCTTTTTTTTGGAGATTCATGTTCTATGGCATATTCCTCTACCTTGGAGAA
 GTAACCAAAGCTGTACAGCCTCTCCTCCTTGGCAGAATCATTGCCTCCTATGATCC
 TGATAACAAGGAGGAGAGAAGCATAGCCATCTACCTGGGCATTGGGCTGTGCCT
 CTTGTTTATTGTGAGGACCCCTTCTCTTGACCCCTGCCATCTTTGGCCTTCATCACAT
 TGGCATGCAAATGAGAATAGCAATGTTTAGTCTTATTTACAAAAAACATTAAAA
 CTCTCTTCCAGGGTGTGTTGGACAAGATCAGTATTGGACAACCTGGTCAGCCTGCTGA
 GCAACAACCTGAACAAGTTTGATGAAGGACTGGCCCTGGCCCACTTTGTCTGGAT
 TGCCCCCCTTCAGGTGGCTCTTTTGATGGGCCTGATCTGGGAACTCCTGCAGGCCT

CTGCCTTCTGTGGGTTAGGCTTCCTGATAGTGCTAGCTCTCTTTCAGGCAGGGTTG
GGTAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGGGCTGGGAAGATATCTGAGAGG
CTGGTCATTACTTCTGAAATGATAGAAAACATCCAGTCTGTAAAGCTTACTGCT
GGGAGGAGGCTATGGAAAAGATGATTGAGAACTTGAGGCCAAACAGAGCTCAAGC
TGACTAGGAAGGCAGCCTATGTCAGGTATTTCAACAGCAGTGCTTTCTTCTTCTCA
GGCTTTTTTCGTGGTCTTCTTGAGTGTCTGCCCTATGCCCTCATCAAGGGGATAAT
TTTGAGAAAGATTTTCACCACTATTTCCCTTTTGCATTGTCCTGAGGATGGCTGTCA
CCAGGCAATTCCTGAGGCTGTGCAGACATGGTATGACTCTCTGGGGGCCATCAA
CAAAATCCAAGATTTCCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAATACAACCT
CACCACCACAGAAGTTGTGATGGAGAATGTGACTGCATTCTGGGAGGAAGGATTT
GGGGAGCTGTTTGAGAAAGCAAAACAAAACAATAAACAGGAAAACCAGCAAT
GGAGATGACTCCCTGTTCTTTTCCAACCTTCTCTTTGTTGGGCACCCCTGTCCTGAA
AGATATAAACTTTAAAATTGAAAGAGGGCAGCTGTTGGCAGTTGCTGGCTCCACA
GGAGCTGGAAAAACTTCACTACTGATGGTGATCATGGGGGAGTTAGAACCCTCTG
AAGGGAAAATAAAAACATTCTGGGAGGATTAGTTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGAT
CATGCCTGGGACCATTAAAGAAAATATTATATTTGGAGTGAGCTATGATGAATAT
AGATATAGGAGTGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAAGACATCAGCAAATTT
GCAGAGAAAGACAACATTGTTCTGGGTGAAGGTGGCATCACCCCTGTCAGGAGGG
CAAAGGGGCCAGGATCAGCTTGCCAGAGCAGTCTATAAAGATGCTGATCTGTACC
TCCTGGATAGCCCTTTTGGCTATCTGGATGTTTTGACAGAGAAGGAAATTTTTGAG
TCCTGTGTCTGCAAGTTAATGGCAAATAAAACAAGGATACTTGTGACCTCAAAAA
TGGAACACCTGAAGAAGGCTGACAAAATTCTGATCCTGCATGAGGGCAGCAGCT
ACTTTTATGGAACATTTTCTGAACTGCAGAATTTGCAACCAGACTTTTCATCAAAG
CTCATGGGATGTGACAGTTTTTGATCAGTTTTCTGCAGAAAGGAGAAACTCCATTT
TGACTGAGACCCTGCACAGGTTCACTGAGTCTGGAGGGGGATGCCCCAGTGAGTTGGAC
TGAGACAAAGAAACAGAGCTTCAAGCAGACTGGAGAGTTTGAGAGAAAAGAGGA
AAAACCTCAATTCTCAATCCCATCAATAGCATCAGGAAGTTCAGCATAGTTCAGAA
GACTCCTTTGCAGATGAATGGGATTGAAGAGGACTCAGATGAGCCCCTGGAAAG
GAGACTCTCCTTGGTGCCAGATTCAGAGCAGGGGGAAGCCATACTGCCAAGGAT
CTCTGTGATTTCTACAGGGCCCACCCTCCAAGCAAGAAGGAGACAGTCAGTTTTA
AACCTGATGACCCACTCTGTCAACCAGGGACAGAACATTCATAGAAAGACAACA
GCATCTACAAGAAAAGTTTCACTGGCCCCTCAAGCCAATTTAACTGAACTAGATA
TCTACAGCAGGAGGCTCAGCCAAGAAACAGGCCTGGAGATCTCAGAAGAAATAA
ATGAGGAGGATTTGAAGGAATGCTTCTTTGATGATATGGAGAGCATCCCAGCTGT

CACAACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCACAAATCCCTCATCTTT
GTA CTTATATGGTGCCTTGTCATCTTCTTAGCTGAGGTGGCTGCTTCCCTGGTGGT
GCTGTGGCTGCTGGGAAACACACCCCTCCAGGATAAAGGGAACTCTACTCACAGC
AGGAACAACAGTTATGCTGTGATCATCACCAGTACCTCCTCCTACTATGTGTTCTA
CATTTATGTTGGAGTTGCAGACACATTGCTTGCCATGGGTTTTTTTTAGAGGACTCC
CCCTGGTGCATACTCTCATCACTGTTTCCAAAATCCTTCACCACAAGATGCTGCAC
AGTGTACTACAGGCTCCCATGAGCACCTCAACACTCTTAAAGCAGGAGGAATCT
TGAACAGATTTAGCAAGGACATTGCAATTCTTGATGACCTGCTTCCACTGACCAT
CTTTGACTTCATCCAGCTTCTGCTCATTGTAATTGGTGCCATTGCTGTGGTAGCAG
TGCTCCAGCCATATATTTTTGTGGCCACTGTGCCTGTTATTGTGGCCTTCATTATGT
TGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCTCTCAGCAGCTCAAGCAACTTGAAAGTGAGGG
CAGGAGCCCCATATTTACACACTTGGTCACTTCCCTCAAAGGCCTCTGGACACTC
AGAGCTTTTGGAAGACAACCTTATTTTGAAACTCTCTTCCACAAGGCTCTGAATCT
CCACACAGCCAACTGGTTTCTGTATCTTTCAACACTGCGCTGGTTCCAGATGAGG
ATTGAGATGATCTTTGTTATCTTCTTCATAGCTGTTACCTTCATCTCTATTCTGACA
ACTGGTGAGGGGGAAGGGAGAGTAGGCATCATCCTCACACTAGCCATGAACATA
ATGTCTACCTTACAATGGGCCGTGAACAGCTCCATAGATGTGGACAGCCTCATGA
GAAGTGTGTCAAGAGTTTTCAAATTCATTGACATGCCCACAGAAGGCCAAACCAAC
CAAGAGCACAAAACCTACAAGAATGGCCAGCTGAGTAAGGTCATGATCATTGA
AAATTCTCATGTGAAGAAGGATGATATTTGGCCCAGTGGGGGCCAGATGACAGTC
AAGGACCTCACTGCCAAATACACAGAGGGTGGAAATGCTATCCTAGAGAACATC
TCCTTCTCCATCTCCCCAGGCCAAAGAGTTGGCTTGCTGGGCAGGACTGGCAGTG
GCAAGTCCACCTTGCTCTCAGCATTCTCAGGCTTTTAAATACAGAGGGAGAGAT
TCAAATTGATGGGGTGTCTTGGGATAGTATAACACTTCAACAGTGGAGGAAAGCC
TTTGGTGTGATTCCTCAGAAAGTGTTTATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAAAATCT
GGACCCCTATGAACAGTGGAGTGACCAGGAAATCTGGAAGGTGGCAGATGAAGT
GGGCCTAAGATCAGTCATAGAGCAGTTTCCTGGAAAGTTGGATTTTGTGCTTGTA
GATGGAGGCTGTGTGCTGTCCCATGGCCATAAACAGCTAATGTGCCTGGCTAGGT
CAGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGCTGTTAGATGAGCCTTCAGCCCATCTGGA
CCCTGTGACATAACCAGATTATCAGAAGAACTCTGAAGCAGGCCTTTGCTGACTGC
ACTGTCATCCTGTGTGAGCACAGAATTGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCC
TTGTTATAGAAGAGAATAAGGTTAGGCAGTATGACAGCATTTCAGAAACTGCTAA
ATGAAAGATCTCTCTTCAGGCAAGCTATTTACCATCTGATAGAGTGAAACTTTTT

CCCCACAGAAATTCCTCTAAATGTAAATCTAAGCCCCAGATAGCTGCCTTGAAAG
AGGAGACTGAAGAAGAAGTCCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 20).

[0077] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGATCCCCGCTGGAGAAGGCATCTGTGGTGTCAAACTGTTCTTTAGCT
GGACAAGGCCCATCCTTAGGAAAGGGTACAGACAGAGGTTGGAGCTGTCAGACA
TATATCAGATCCCTTCAGTGGACTCTGCAGACAACCTCTCTGAAAAGCTGGAGAG
GGAATGGGACAGGGAACTGGCCAGCAAAAAAACCCTAACTGATTAATGCCCT
GAGGAGGTGCTTCTTTTGGAGATTCATGTTCTATGGGATCTTCCTTTACCTGGGGG
AGGTGACTAAAGCTGTTTCAGCCTCTTCTTCTGGGGAGGATTATTGCCTCCTATGAC
CCAGACAACAAAGAAGAAAGAAGCATAGCCATTTACTTAGGCATAGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATAGTTAGAACCCTCCTACTCCACCCAGCCATCTTTGGTCTCCACCA
CATAGGTATGCAGATGAGAATAGCAATGTTCTCCTTGATCTACAAGAAGACCCTC
AAGCTGTCCAGCAGGGTGCTGGACAAGATCTCCATAGGCCAGTTAGTCAGTCTAC
TGTCOAATAACTTAAATAAGTTTGATGAGGGACTGGCACTGGCACATTTTGTGTG
GATTGCCCCCTCCAAGTGGCCCTTCTTATGGGCCTTATCTGGGAGCTGTTGCAGG
CCTCTGCTTTCTGTGGCCTGGGTTTCCTCATAGTCCTAGCCTTATTCCAGGCTGGA
CTGGGCAGAATGATGATGAAGTATAGGGACCAAAGAGCAGGGAAGATTTCTGAA
AGGCTGGTTATAACTTCTGAGATGATTGAGAACATTCAGTCAGTGAAAGCTTACT
GCTGGGAAGAAGCTATGGAAAAAATGATTGAAAATCTCAGACAGACTGAATTAA
AGTTGACCAGGAAAGCTGCTTATGTCAGATACTTCAACTCCTCAGCCTTCTTTTTT
TCTGGCTTCTTTGTTGTATTCCTTTTCAGTCCTCCCCTATGCCCTGATTAAGGGCATT
ATCTTGAGGAAAATTTTCAACAACCATCTCCTTTTGTATTGTCCTCAGGATGGCTGT
TACAAGGCAATTTCTTGGGCTGTGCAAACTTGGTATGATAGCCTTGGAGCAATC
AACAAGATCCAGGATTTCTTGCAAAAGCAGGAGTACAAGACATTGGAATACAAC
CTTACCACCACTGAGGTGGTGATGGAAAATGTGACTGCCTTCTGGGAGGAGGGGT
TTGGAGAGCTGTTTGAGAAAGCCAAACAGAACACAACAATAGAAAGACCTCTA
ATGGTGATGATTCCCTGTTCTTTTCTAACTTTAGTCTTCTGGGGACCCCAGTTCTG
AAAGATATTAACTTTAAAATTGAAAGGGGACAGTTGCTGGCTGTGGCTGGGTCCA
CTGGGGCTGGGAAGACAAGCCTGCTCATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAACCCA
GTGAAGGAAAGATCAAACACTCAGGCAGGATCTCCTTCTGCAGCCAGTTCTCATG
GATTATGCCAGGCACTATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTAAGCTATGATGAG
TACAGGTATAGATCTGTAATTAAAGCCTGCCAGCTGGAGGAAGACATCTCTAAGT

TTGCTGAGAAGGATAACATTGTGTTGGGGGAAGGGGGCATCACCCCTTTCTGGTGG
GCAGAGGGCTAGGATCTCCCTTGCTAGGGCAGTATACAAGGATGCTGACTTGTAC
CTCTTGGATAGTCCTTTTGGCTACCTAGATGTGCTGACAGAGAAAGAAATATTTG
AAAGCTGTGTGTGTAAGCTCATGGCTAACAAGACCAGGATCCTGGTCACCAGTAA
AATGGAACACCTCAAAAAAGCAGACAAGATCCTTATTCTCCATGAGGGCTCCTCC
TACTTCTATGGGACCTTCAGTGAGCTGCAGAATCTGCAGCCAGACTTCTCCTCAA
AACTTATGGGCTGTGACTCCTTTGACCAATTCTCTGCAGAAAGAAGGAATAGCAT
ACTGACAGAAACACTGCATAGATTCTCCCTGGAAGGAGATGCCCCAGTGAGTTGG
ACAGAAACCAAAAAGCAGAGCTTCAAGCAGACTGGTGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAGAATTCTATCCTGAACCCCATCAATAGCATCAGGAAATTTAGCATAGTCCAAA
AGACCCCCCTCCAGATGAATGGAATAGAGGAGGATAGTGATGAGCCTCTTGAGA
GAAGGCTGTCCCTGGTTCCAGACAGTGAACAGGGTGAAGCCATTCTTCCGAGGAT
CAGTGTCATCTCCACTGGGCCCACATTGCAGGCCAGAAGAAGACAGTCTGTTCTG
AATTTGATGACACATTCTGTGAATCAAGGCCAGAATATCCATAGAAAAACCACTG
CCAGCACCAGAAAAAGTTTCTCTAGCCCCCAGGCTAACCTGACTGAGTTAGACAT
CTACAGCAGAAGGCTGAGCCAAGAGACTGGCTTGGAATATCTGAGGAGATCAA
TGAGGAGGACCTCAAGGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGTCAATCCCTGCAGTC
ACTACATGGAACACTTACCTAAGGTACATCACAGTTCATAAGAGCCTCATCTTTG
TCCTCATATGGTGTCTGGTCATCTTTTTAGCAGAAGTGGCTGCCAGCCTAGTTGTG
CTGTGGTTACTGGGCAATACACCTCTTCAGGACAAAGGCAATAGCACACACAGCA
GAAACAACCTCCTATGCAGTGATCATCACCTCTACAAGCTCTTACTATGTATTCTAT
ATATATGTGGGAGTGGCAGATACTCTCCTGGCCATGGGATTCTTCAGGGGATTAC
CTCTAGTTCACACATTGATCACAGTGTCAAAAATTCTCCACCACAAGATGTTACA
CAGTGTCTTGCAAGCCCCAATGTCTACTCTGAACACACTTAAGGCAGGTGGAATT
TTGAATAGGTTTAGCAAGGACATAGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCTCTGACCAT
CTTTGACTTCATCCAGTTACTGCTCATTGTAATTGGAGCCATTGCAGTGGTAGCAG
TCCTACAGCCTTACATTTTTGTGGCTACTGTTCCCTGTTATTGTGGCCTTCATTATGC
TAAGAGCTTACTTCCTGCAAACAAGCCAACAGTTGAAACAGCTAGAAAGTGAGG
GAAGGTCCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACATCACTCAAGGGGCTATGGACTCT
TAGGGCTTTTGGGAGACAGCCGTACTTTGAGACCTTATTCCATAAGGCCCTTAAC
CTCCATACAGCAAACCTGGTTCTTATACCTGAGTACTCTGAGGTGGTTTCAAATGA
GGATTGAAATGATTTTTGTGATCTTCTTCATTGCTGTGACCTTCATCTCAATCTTG
ACCACAGGAGAGGGGGAGGGCAGGGTGGGCATCATACTGACCTTGGCCATGAAC
ATTATGTCAACCCTGCAGTGGGCTGTCAATAGCTCCATTGATGTGGACAGTCTGA

TGAGGAGTGTCTCCAGGGTCTTCAAGTTTATTGACATGCCAACTGAGGGCAAACC
 CACCAAAAGCACTAAGCCATATAAAAATGGCCAACTGTCCAAAGTGATGATCATT
 GAAAATTCACATGTAAAGAAGGATGATATCTGGCCCTCTGGAGGACAGATGACA
 GTGAAAGACCTGACTGCCAAGTACACAGAGGGTGGTAATGCCATTCTTGAGAAC
 ATTAGTTTCAGTATTTCCCCGGGGCAAAGGGTGGGCCTCCTTGGCAGAACAGGCT
 CTGGCAAGAGTACCCTGCTGTCAGCCTTTTTAAGACTGTTGAACACTGAGGGAGA
 AATTCAGATTGATGGTGTCTCCTGGGATAGCATCACCTCCAGCAGTGGAGAAAA
 GCTTTTGGAGTGATCCCGCAAAAGGTTTTTCATCTTTTCAGGCACCTTCCGGAAGA
 ACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGTCTGACCAGGAAATATGGAAGGTAGCTGATG
 AAGTTGGGCTTAGGTCAGTCATAGAGCAGTTCCCAGGCCAACTGGACTTTGTCCT
 GGTGGATGGTGGATGTGTACTGAGTCATGGGCACAAACAGCTGATGTGCCTAGCC
 AGGTCTGTGCTCAGCAAGGCAAAGATATTGCTGCTTGATGAACCCAGTGGCCATC
 TGGACCCAGTCACATATCAGATCATCAGAAGAACATTGAAGCAGGCCTTTGCTGA
 TTGCACAGTTATCCTCTGTGAGCACAGGATTGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATTGAGGAGAATAAAGTAAGGCAGTATGACTCCATCCAGAAGCTGC
 TCAATGAAAGAAGCCTCTTTAGACAAGCTATCTCCCCCTCAGACAGGGTCAAATT
 GTTCCCTCACAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAAATTGCAGCCTT
 GAAAGAGGAGACAGAGGAAGAGGTGCAGGACACCAGACTCTGA (SEQ ID NO:
 21).

[0078] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
 TGGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGAC
 ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
 AGAGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
 CTGAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
 CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGAATCATCGCCAGCTAC
 GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
 TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
 CCACATCGGCATGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
 CTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
 CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
 TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT

GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGAAAGGCCGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCC
TTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGAT
CAAGGGCATCATCCTGAGAAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGAATGGCCGTGACCAGACAGTTCCCCTGGGCGGTGCAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACA
GAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGC
CGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGAATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG
GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GAATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGATTACGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGAAAGTTCAGCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCAGAATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGAAGAAGACAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACCAAGAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC

GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATAC
ATCACCGTGCACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGATTCAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGAAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCAGACAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGATGGTTCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAG
GGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT
GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCGTGAGCAGAG
TGTTCAAGTTCATCGACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
AGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
CCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
GCCCCGGCCAGAGAGTGGGCCTGCTGGGCAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCC
TGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTA
CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
AAGCGTGATCGAGCAGTTCGCCGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTG
ACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
TCCTGTGCGAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
CGAGGAGAACAAAGGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
GAAGCCTGTTTCAGACAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCCA

CAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 22).

[0079] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCT
GGACCCGCCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACA
TCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGC
GCGAGTGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCC
TGCGCCGCTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGC
GAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACG
ACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGT
GCCTGCTGTTTCATCGTGCGCACCCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCAC
CACATCGGCATGCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCC
TGAAGCTGAGCAGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCC
TGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGT
GTGGATCGCCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTG
CAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGG
CCGGCCTGGGCCGCATGATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCA
GCGAGCGCCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAAG
CCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCG
AGCTGAAGCTGACCCGCAAGGCCGCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTT
CTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTTCAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCA
AGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCG
CATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTG
GGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTG
GAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGG
GAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACCGC
AAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCA
CCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGCGCGGCCAGCTGCTGGCCGT
GGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGGCGA
GCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCCGCATCAGCTTCTGCAG
CCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGCGTG
AGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAGGAG

GACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGCATC
ACCCTGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCGCCGTGTACAAG
GACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCG
AGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCCGCA
TCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCC
TGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCTGCA
GCCCCACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGCGCC
GAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGGC
GACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGC
AAGTTCAGCATCGTGCAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGAC
AGCGACGAGCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGC
GAGGCCATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCC
GCCGCCGCCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGA
ACATCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGG
CCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCCGCCGCCTGAGCCAGGAGACCGGCC
TGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACG
ACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCAC
CGTGACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCG
AGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAG
CACCAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTG
GCCATGGGCTTCTTCCGCGGCCTGCCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCA
AGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCT
GAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCAT
CCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCG
TGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCAC
CGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGCGCGCCTACTTCCTGCAGACCAGCC
AGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCCGCAGCCCCATCTTCACCCACCTGG
TGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGCGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTT
CGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTAC
CTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGCGCATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTT
CATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCCGAGGGCGAGGGCCGCGTG
GGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGA

ACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGCAGCGTGAGCCGCGTGTTCAAGTT
 CATCGACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAA
 CGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGA
 CATCTGGCCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACAC
 CGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCCGGCCA
 GCGCGTGGGCCTGCTGGGCGGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCTGCTGAGCGC
 CTCCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGGCGTGAGCTGG
 GACAGCATCACCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCCCCCAGAAG
 GTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGAGCAGTGGA
 GCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGCGTGATCG
 AGCAGTTCCTCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTGCTGAG
 CCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAGGCCAA
 GATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGATC
 ATCCGCGCACCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
 ACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
 AGGTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCC
 GCCAGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGCAACAGCA
 GCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAG
 GAGGTGCAGGACACCCGCGCTGTAA (SEQ ID NO: 23).

[0080] В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
 TGGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGAC
 ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
 AGAGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
 CTGAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
 CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGAATCATCGCCAGCTAC
 GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
 TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
 CCACATCGGCATGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
 CTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
 CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
 TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT

GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGAGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGAAAGGCCGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCC
TTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGAT
CAAGGGCATCATCCTGAGAAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGAATGGCCGTGACCAGACAGTTCCCCTGGGCGCGTGACAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACA
GAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGC
CGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGAATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG
GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GAATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGATTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGAAAGTTCAGCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCAGAATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGAAGAAGACAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACCAAGAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC

GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATAC
ATCACCGTGCACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGATTCAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCAGACAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGATGGTTCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAG
GGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT
GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCGTGAGCAGAG
TGTTCAAGTTCATCGACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
AGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
CCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
GCCCCGGCCAGAGAGTGGGCCTGCTGGGCAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCC
TGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTA
CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
AAGCGTGATCGAGCAGTTCGCCGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTG
ACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
TCCTGTGCGAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
CGAGGAGAACAAAGGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
GAAGCCTGTTTCAGACAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCCA

CAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 24).

[0081] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGTCACCTCTGGAAAAGGCTAGCGTGGTCAGCAAGCTATTTTTTTCCT
GGACCCGCCCCGATACTCAGGAAGGGCTACCGACAGCGGCTGGAGCTGAGTGACA
TTTATCAGATTCCCTCCGTCGATTCCGCTGACAACCTGTCTGAGAACTGGAGCG
GGAATGGGATAGGGAACTGGCGTCCAAAAAAACCCCAAACCTCATCAATGCACT
CCGCAGATGCTTCTTCTGGCGGTTTATGTTTTATGGCATATTCCTGTATCTGGGGG
AGGTGACGAAAGCCGTGCAGCCGCTGCTGCTTGGTCGCATTATCGCGTCATACGA
TCCAGATAACAAGGAGGAAAGAAGTATCGCTATCTATCTCGGGATAGGGCTGTG
CCTGCTCTTCATTGTGCGGACTCTTCTCTTGCACCCCGCCATTTTCGGTCTGCATCA
TATAGGTATGCAGATGAGAATTGCGATGTTCTCATTGATTTACAAAAAACGCTT
AAGCTAAGTTCAAGGGTGCTAGATAAGATATCGATCGGCCAGCTGGTGTCTCTGC
TTAGCAACAACCTCAATAAATTCGACGAAGGCCTTGCACTGGCCCACTTCGTGTG
GATCGCCCCCTCTGCAGGTGGCTCTGCTGATGGGGTTAATATGGGAGCTGTTGCAG
GCCTCCGCTTTTTGTGGCCTGGGGTTTCTCATCGTGTTGGCCTTGTTTCAGGCAGG
GCTGGGACGTATGATGATGAAATATAGGGATCAGAGGGCTGGCAAAATCTCTGA
GCGCCTGGTTATTACGAGTGAAATGATTGAGAACATCCAGTCAGTGAAGGCCTAT
TGCTGGGAGGAGGCCATGGAAAAAATGATTGAGAACCTACGCCAGACTGAGCTG
AAGTTAACCAGAAAAGCCGCCTATGTGCGCTACTTTAACAGTAGCGCATTTTTCT
TCTCCGGTTTTTTTCGTGGTGTCTTCTTAGTGTTGCCGTATGCCTTAATCAAGGGA
ATAATACTCCGGAAGATTTTCACTACCATCAGCTTCTGTATCGTGTTGCGGATGGC
CGTCACCCGGCAGTTTCCCTGGGCAGTACAGACTTGGTACGATTCTCTCGGAGCA
ATTAACAAAATCCAAGACTTTCTACAAAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTAC
AATCTGACCACCACAGAAGTCGTAATGGAGAATGTAACCTGCCTTCTGGGAAGAG
GGCTTTGGCGAACTCTTTGAAAAGGCCAAGCAGAACATAACAACCGGAAGACC
TCCAACGGGGACGACAGCTTATTTTTTCAGCAATTTTTCTTTGCTCGGGACCCCTGT
ACTGAAAGATATTAACCTTAAAGATCGAGCGCGGACAACTCCTGGCTGTGCGCGGC
AGCACTGGAGCTGGAAAAACATCACTGCTTATGGTGATAATGGGAGAACTCGAA
CCAAGCGAGGGAAAAATAAAGCACTCTGGACGGATTAGTTTTTGTCTCCAGTTCT
CGTGGATAATGCCTGGCACCATTAAGGAGAATATCATCTTTGGAGTGAGTTACGA
CGAATACCGGTACCGGTCCGTTATCAAGGCTTGTCAACTCGAGGAGGACATTTCT

AAATTCGCCGAAAAAGATAATATAGTGCTGGGCGAAGGAGGCATTACACTGAGC
GGGGGTCAGAGAGCTCGAATTAGCCTCGCCCGAGCAGTCTATAAAGACGCCGAT
CTTTACCTGCTGGATTCCCCTTTTGGGTATTTGGATGTTCTGACAGAGAAGGAAAT
CTTTGAATCATGTGTCTGTAAACTGATGGCCAATAAGACTAGGATTCTAGTGACT
TCGAAAATGGAGCACCTGAAAAAAGCGGACAAAATTCTGATACTCCATGAAGGG
TCTTCCTACTTCTACGGCACCTTCTCAGAGTTGCAGAACTTACAACCTGATTTTTC
ATCTAAGCTTATGGGGTGCGACTCGTTTGACCAGTTCTCCGCTGAAAGACGAAAC
AGCATCTTAACGGAAACTCTTCACAGGTTCTCATTAGAGGGAGATGCGCCGGTGT
CCTGGACAGAGACAAAAAACAGTCTTTCAAACAGACAGGAGAGTTTGGCGAGA
AGAGAAAAAACTCAATCCTCAATCCCATCAATTCTATTAGAAAGTTTAGCATCGT
CCAAAAAACACCATTTGCAGATGAATGGGATTGAGGAGGACAGTGATGAGCCTTT
GGAACGAAGACTGTCCTTGGTACCCGATAGCGAACAGGGTGAGGCCATCCTTCCT
AGGATCTCGGTCATAAGTACAGGGCCCACACTGCAGGCCAGGCGACGTCAAAGT
GTCCTCAATCTTATGACGCACAGTGTGAATCAGGGGCAGAACATCCATCGTAAGA
CGACAGCTTCAACTCGAAAGGTCAGTCTAGCTCCACAAGCCAATCTTACAGAGCT
GGACATTTATTCCCGCCGCCTCAGTCAGGAGACCGGATTGGAAATATCAGAGGAA
ATTAATGAAGAGGATCTGAAGGAATGCTTCTTTGATGACATGGAATCGATCCCCG
CTGTTACTACCTGGAACACATATCTGAGATATATTACCGTCCATAAGAGCTTAAT
CTTTGTA CTGATATGGTGCTTGGTGATTTTCCTGGCAGAGGTTGCGGCGAGTTTGG
TCGTGCTATGGCTCCTTGGAACACTCCCCTGCAGGATAAGGGGAACTCCACTCA
TAGCAGGAATAACAGCTATGCCGTGATCATCACCTCTACCTCCTCTTATTACGTGT
TTTACATATACGTCGGTGTTGCGGATACCCTGTTGGCAATGGGGTTCTTTAGAGG
ACTACCCCTAGTTCACACCCTGATCACCGTTTCGAAGATCTTGCACCACAAGATG
CTTCATAGCGTTCTCCAAGCTCCTATGAGCACCCCTTAATACTGAAAGCAGGAG
GTATCCTTAACCGCTTTTCCAAAGACATCGCTATACTCGACGATTTGCTCCCATTG
ACCATCTTCGACTTCATTCAGCTGCTCCTCATTGTGATCGGCGCCATTGCCGTGGT
CGCAGTGTTACAGCCATATATTTTCGTAGCCACCGTGCCCGTCATCGTGGCATTTA
TCATGCTGCGCGCATATTTCTTACAGACATCTCAGCAACTGAAGCAGCTGGAATC
TGAGGGCAGATCTCCTATTTTTACACACCTGGTTACCAGCCTGAAGGGCCTGTGG
ACCCTGCGTGCTTTTCGGTCGCCAACCCCTACTTTGAGACTCTCTTCCATAAGGCTCT
GAATTTACATACTGCCAATTGGTTCCTATACCTTAGTACCCTTCGGTGGTTCAGA
TGCGGATAGAAATGATCTTCGTGATTTTCTTCATCGCAGTCACTTTCATCTCTATT
TTGACGACCGGTGAGGGCGAGGGCAGGGTGGGCATCATTCTGACTTTGGCCATGA
ACATTATGTCAACACTCCAGTGGGCCGTTAATTCAAGCATTGATGTGGATTCCTTG

ATGCGTTCCGTCAGCAGGGTATTTAAATTCATAGACATGCCCACCGAGGGCAAGC
 CAACAAAATCTACCAAGCCATACAAAAATGGCCAACTAAGCAAGGTCATGATTA
 TCGAGAATTCTCATGTGAAAAAGGACGACATTTGGCCTTCCGGGGGTCAAATGAC
 TGTAAGGACCTGACGGCTAAATACACTGAGGGCGGTAATGCTATCTTGAGAA
 CATCTCTTTCAGCATCTCCCCTGGCCAGAGAGTGGGACTGCTCGGGCGGACAGGC
 TCCGGAAAGTCTACGCTCCTTTCAGCATTCTTAGACTTCTGAACACCGAAGGTG
 AGATTCAGATTGACGGGGTCTCTTGGGACTCCATCACACTTCAGCAATGGAGGAA
 GGCATTCCGTGTAATCCCCCAAAGGTTTTTATCTTCTCCGGAACATTTCTGTAAGA
 ATCTGGACCCGTACGAGCAGTGGTCAGATCAGGAGATCTGGAAAGTAGCAGACG
 AGGTCGGGCTACGGAGCGTTATTGAACAGTTTCCTGGCAAACCTGGACTTCGTTTT
 GGTGGACGGAGGCTGTGTGCTGAGTCACGGCCATAAACAACCTGATGTGCTTAGCT
 AGGTCTGTTCTCAGCAAGGCAAAGATTTTACTGCTGGATGAACCAAGCGCCCACC
 TTGATCCAGTGACATATCAAATCATCAGAAGAACTCTTAAACAGGCGTTTCGCCGA
 CTGCACAGTGATCCTGTGTGAGCACAGAATAGAAGCCATGCTGGAATGTCAACA
 GTTCTCGTGATTGAGGAGAACAAAGGTGCGCCAGTACGATAGCATCCAGAAGTTA
 CTCAATGAAAGGTCACCTCTTCAGGCAGGCCATCTCACCCAGCGACCGCGTTAAGC
 TGTTTCCACACCGAAACAGTTCCAAGTGCAAAAGTAAGCCACAGATTGCTGCACT
 GAAGGAAGAGACAGAAGAAGAAGTTCAGGACACTCGGCTCTGA (SEQ ID NO: 25).

[0082] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTTCAGGCTGGG

CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTAGTGAAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT

TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTTCGCACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 26).

[0083] В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAACGGAGTCCTCTGGAAAAAGCCTCTGTCGTATCTAAGCTTTTCTTCAGTTG
GACACGCCCGATTTTGGAGAAAGGGTTATCGGCAACGCTTGGAACCTAGTGACATC
TACCAAATTCCAAGTGTAGACTCAGCCGATAACTTGAGCGAAAAGCTCGAACGA
GAGTGGGATCGAGAACTGGCTAGCAAAAAAATCCCAAACCTCATAAATGCCCTG
CGACGCTGTTTCTTTTGGCGATTTATGTTTTACGGTATTTTCCTTTATTTGGGTGAG
GTCACGAAGGCTGTACAGCCACTGCTGCTGGGTCGCATCATTGCCTCTTACGACC
CTGACAACAAAGAGGAGCGGTCAATAGCTATCTACCTTGGTATAGGACTTTGCTT
GCTCTTCATAGTCCGCACGTTGCTTCTCCACCCTGCTATATTTGGTCTCCATCACA
TTGGGATGCAAATGCGGATCGCGATGTTCAAGTCTTATATATAAAAAGACTCTTAA
ACTTTCCAGCCGGGTTCTGGATAAGATCTCTATTGGTCAACTGGTATCTCTTTTGT
CTAACAACCTGAATAAGTTCGACGAGGGCCTTGCATTGGCCCATTTTGTATGGAT
TGCCCCCTTTGCAAGTCGCCCTCCTGATGGGATTGATCTGGGAACTCCTGCAAGCT
AGTGCTTTTTTGC GGATTGGGATTCTCATAGTCCTTGC GCTCTTTTCAGGCGGGACT
TGGACGCATGATGATGAAGTATCGCGACCAACGAGCTGGCAAGATCAGTGAACG
GCTTGTAATAACCAGTGAAATGATAGAGAACATCCAGAGCGTAAAAGCTTACTGT
TGGAAGAAGCGATGGAAAAGATGATTGAGAACCTTCGCCAGACAGAACTTAAA
CTTACACGAAAGGCCGCTTATGTCCGGTACTTCAACTCTTCAGCATTTTTTTTTTAG
TGGCTTCTTTGTAGTGTTCTGTCCGTCCTTCCGTATGCACTTATCAAGGGTATAA
TACTTAGGAAAATCTTCACAACAATCAGTTTTTGCATAGTCCTTCGCATGGCAGTA
ACTCGCCAATTTCCCTGGGCAGTTCAGACGTGGTACGACTCACTTGGCGCAATTA
ACAAAATTCAAGATTTCTCCAAAAGCAAGAGTATAAAACCTTGGAATACAACCT
TACCACCACAGAAGTTGTAATGGAAAATGTCACAGCCTTCTGGGAGGAAGGTTTC
GGCGAACTTTTTGAGAAGGCGAAGCAAAATAACAATAATCGGAAAACATCAAAC
GGTGACGATTCACTGTTCTTTTCTAACTTTAGCCTTCTTGGGACGCCCGTCCTGAA
GGACATAAACTTTAAGATTGAACGGGGTCAACTTCTCGCGGTCGCAGGGAGTACT
GGAGCGGGGAAAACGAGCCTGCTGATGGTGATAATGGGGGAGTTGGAGCCCTCA
GAAGGCAAGATCAAGCATAGTGGTAGAATTAGCTTCTGCAGTCAATTTAGTTGGA
TTATGCCGGGCACGATCAAAGAAAATATAATCTTTGGGGTATCCTACGATGAATA
CAGGTACCGATCAGTGATAAAAGCGTGCCAGCTTGAAGAAGACATTTCAAAGTTT
GCTGAGAAGGATAATATCGTACTTGGAGAAGGAGGTATCACCTGTCTGGGGGTC
AACGAGCGAGGATCTCCCTGGCACGCGCCGTCTACAAGGACGCGGACCTCTATCT

GTTGGATTACCGTTTCGGATATTTGGACGTGCTTACGGAGAAAGAAATATTTGAG
AGCTGTGTTTGAAGCTCATGGCAAATAAAACCAGAATATTGGTTACAAGCAAGA
TGGAGCATCTTAAGAAAGCAGATAAAATCCTGATATTGCACGAGGGCTCTTCATA
CTTCTACGGGACGTTTTCTGAGTTGCAGAACCTCCAGCCGGATTTTCAGCTCTAAGC
TGATGGGCTGTGATTCCTTTGATCAGTTTAGTGCGGAAAGACGAAACAGTATACT
CACCGAAACACTGCACAGGTTCTCTCTGGAGGGCGACGCCCCGGTTTCCTGGACA
GAGACGAAGAAGCAGTCCTTCAAACAGACAGGCGAGTTTGGGGAGAAAAGGAA
AAATAGCATACTCAACCCGATTAACAGCATTTCGAAGTTCAGTATAGTACAAAAG
ACCCCGTTGCAGATGAACGGTATAGAGGAAGATTCTGATGAGCCACTGGAAAGA
CGGCTTTCTCTCGTTCCGGACAGTGAACAGGGAGAGGCAATACTGCCTCGGATCA
GCGTTATCTCTACAGGACCTACTTTGCAAGCTCGGCGCCGACAGTCAGTCTTGAA
TCTTATGACTCATAGTGTTAATCAAGGCCAGAATATCCATCGCAAGACCACCGCA
AGTACAAGGAAAGTGAGCTTGGCACCTCAAGCAAACCTTACTGAACTTGATATCT
ACTCACGGCGACTTTTCACAGGAGACCGGACTTGAAATTAGTGAAGAAATTAACG
AGGAGGACCTCAAGGAGTGCTTCTTCGATGACATGGAATCAATCCCCGCAGTCAC
AACCTGGAACACTTATCTGAGGTATATAACAGTTCACAAGAGCCTCATTTTTGTA
CTTATTTGGTGTTTGGTAATTTTCCTGGCGGAGGTTGCTGCTTCTTTGGTCGTCCTT
TGGCTCCTCGGGAATACACCGCTCCAAGACAAAGGCAACTCTACCCATAGTAGGA
ACAATTCATATGCAGTGATTATAACCAGTACATCATCTTATTACGTTTTCTATATT
TATGTCGGGGTAGCTGACACGCTGTTGGCGATGGGCTTCTTTAGGGGCCTCCCCTT
GGTACACACCCTTATCACGGTGAGTAAAATCCTGCATCACAAAATGCTTCATTCT
GTACTCCAAGCGCCGATGAGTACGCTTAATACGCTGAAAGCAGGAGGGGATACTG
AATCGGTTTCAGCAAGGACATCGCCATTCTGGATGACCTGCTTCCATTGACAATAT
TTGATTTTATTTCAGCTCCTTCTCATAGTTATTGGAGCCATAGCGGTGGTGGCTGTG
CTTCAGCCTTATATATTCGTTGCCACAGTTCCCGTTATAGTGGCATTATATAATGCT
CAGGGCCTACTTTCTCCAGACTTCCCAGCAGTTGAAGCAACTCGAATCAGAAGGA
AGGTCACCTATTTTCACACATCTTGTGACTTCCTTGAAGGGCTTGTGGACGCTGCG
GGCCTTCGGAAGACAACCATATTTTGAACTCTCTTCCACAAAGCTTTGAATCTTC
ATACTGCGAACTGGTTCCTGTATTTGAGTACTTTGCGCTGGTTCAGATGAGGATA
GAAATGATATTCGTTATCTTCTTTATCGCGGTTACGTTTCATAAGTATCCTCACTAC
GGGGGAGGGTGAGGGTAGAGTGGGCATAATACTGACCCTCGCCATGAACATTAT
GTCCACCCTGCAGTGGGCGGTAAACAGCAGCATAGATGTGGATTCTTTGATGCGC
AGTGTGAGCAGGGTTTTTAAGTTTATCGATATGCCGACGGAAGGAAAGCCCACTA
AAAGCACGAAACCCTATAAAAATGGACAGCTTAGCAAAGTAATGATAATCGAGA

ATAGCCATGTGAAAAAGGATGACATATGGCCTTCCGGAGGCCAAATGACTGTTA
 AAGATCTGACCGCTAAATATACCGAGGGCGGCAACGCAATACTCGAAAACATAA
 GCTTTTCCATAAGCCCCGGCCAACGCGTGGGTCTTCTGGGGAGGACTGGCTCCGG
 AAAATCAACGTTGCTTAGCGCGTTTTTGC GGCTCCTTAACACTGAAGGTGAGATC
 CAAATAGATGGCGTTAGTTGGGACTCTATAA CACTGCAACAATGGCGGAAAGCTT
 TCGGCGTCATACCTCAGAAGGTGTT CATCTTTAGCGGAACGTT CAGGAAGAACTT
 GGATCCCTACGAACAATGGAGTGATCAAGAAATATGGAAAGTGGCAGATGAGGT
 AGGCTTGCGCAGTGTCATTGAACAATTCCCAGGGAAACTCGACTTTGTACTGGTG
 GACGGCGGTTGCGTCTTGT CACACGGGCACAAACAGTTGATGTGTTTGGCCCGCA
 GTGTTTTGTCTAAGGCGAAGATTCTGTTGCTCGACGAACCGAGTGCTCATCTTGAT
 CCCGTCACCTACCAAATCATCAGAAGGACGTTGAAGCAAGCTTTCGCCGACTGCA
 CTGTAATCCTTTGTGAGCATAGGATCGAAGCAATGCTCGAGTGCCAACAGTTCTT
 GGTATAGAGGAGAATAAGGTTCCGGCAATACGACTCAATACAGAAACTGCTTAA
 TGAGCGGTCACTCTTTCGACAAGCTATCTCTCCTAGTGACAGGGTAAAGCTTTTTC
 CTCATCGGAATTCCAGCAAGTGTAAGAGTAAACCACAGATCGCCGCCCTTAAAGA
 GGAGACCGAAGAAGAGGTGCAGGATACGAGACTTTAG (SEQ ID NO: 27).

[0084] В некоторых вариантах осуществления кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, характеризуется по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью по отношению к SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7 и кодирует белок CFTR с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:2.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соответствующая последовательность мРНК может быть последовательностью мРНК, кодирующей гомолог или аналог человеческого белка CFTR (hCFTR). Например, гомологом или аналогом белка hCFTR может быть модифицированный белок hCFTR, содержащий одну или более аминокислотных замен, делеций и/или вставок по сравнению с белком hCFTR дикого типа или встречающимся в природе с сохранением при этом существенной активности белка hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует аминокислота последовательность, на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше гомологичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует белок, по сути идентичный белку hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК,

соответствующая настоящему изобретению, кодирует аминокислота последовательность, на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует фрагмент или часть белка hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует фрагмент или часть белка hCFTR, где фрагмент или часть белка все еще сохраняет активность CFTR, подобную таковой белка дикого типа. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, имеет нуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7.

[0086] В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, имеет нуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к любой из SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 27.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соответствующий мРНК кодирует белок слияния, включающий в себя полноразмерный белок hCFTR, его фрагмент или часть, слитые с другим белком (например, N- или C-концевое слияние). В некоторых вариантах осуществления белок, слитый с мРНК, кодирующей полноразмерный белок hCFTR, его фрагмент или часть, кодирует сигнал или нацеливающуюся на клетку последовательность.

[0088] мРНК в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы согласно любому из ряда известных способов. Например, мРНК в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы путем *in vitro* транскрипции (IVT). Вкратце, IVT, как правило, выполняют с матрицей линейной или кольцевой ДНК, содержащей промотор, пул рибонуклеотидтрифосфатов, буферную систему, которая

может включать в себя DTT и ионы магния, и приемлемый ингибитор РНК-полимеразы (например, T3, T7 или SP6 РНК-полимеразы), ДНКазы I, пирофосфатазы и/или РНКазы. Точные условия будут варьировать в зависимости от конкретного применения.

[0089] Как правило, синтез мРНК включает в себя добавление «кэпа» на N-конец (5') и «хвоста» на С-конец (3'). Наличие кэпа важно для обеспечения устойчивости к нуклеазам, обнаруженным в большинстве эукариотических клеток. Наличие «хвоста» позволяет защитить мРНК от разложения экзонуклеазами.

[0090] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления мРНК (например, мРНК, кодирующие CFTR) включают в себя 5'-кэп-структуру. Добавление 5'-кэпа происходит, как правило, следующим образом: во-первых, концевая фосфатаза РНК удаляет одну из концевых фосфатных групп из 5'-нуклеотида, оставляя два концевых фосфата; затем к концевым фосфатам с помощью гуанилтрансферазы добавляют гуанозинтрифосфат (GTP) с образованием 5'5'-трифосфатной связи; а затем метилируют 7-азот гуанина с помощью метилтрансферазы. Примеры кэп-структур включают в себя без ограничения m⁷G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A и G(5')ppp(5')G. Дополнительные кэп-структуры описаны в опубликованной заявке на выдачу патента США № 2016/0032356 и находящейся на предварительном рассмотрении заявке на выдачу патента США № 62/464327, поданной 27 февраля 2017 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0091] В некоторых вариантах осуществления мРНК (например, мРНК, кодирующие CFTR) включают в себя 3'-хвостовую структуру. Как правило, хвостовая структура включает в себя хвост поли(А) и/или поли(С). Хвост поли-А или поли-С на 3'-конце мРНК, как правило, включает в себя по меньшей мере 50 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 150 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 200 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 250 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 300 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 350 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 400 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 450 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 500 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 550 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 650 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 700 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 750

аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 800 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 850 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 900 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, по меньшей мере 950 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов или по меньшей мере 1 т. о. аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, соответственно. В некоторых вариантах осуществления хвост поли-А или поли-С может составлять от приблизительно 10 до 800 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов (например, от приблизительно 10 до 200 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 300 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 400 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 500 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 550 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 50 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 100 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 150 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 200 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 250 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 300 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 350 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 400 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 450 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 500 до 600 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 150 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 10 до 100 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов, от приблизительно 20 до 70 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов или от приблизительно 20 до 60 аденозиновых или цитозиновых нуклеотидов), соответственно. В некоторых вариантах осуществления хвостовая структура включает в себя комбинацию хвостов поли(А) и поли(С) различной длины, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления хвостовая структура включает в себя по меньшей мере 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% аденозиновых нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления хвостовая структура включает в себя по меньшей мере 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% цитозиновых нуклеотидов.

Модифицированная мРНК

[0092] мРНК CFTR может содержать только встречающиеся в природе нуклеотиды (или немодифицированные нуклеотиды). В некоторых вариантах осуществления, однако, соответствующая мРНК CFTR может содержать каркасные модификации, модификации сахаров и/или модификации оснований. Например, модифицированные нуклеотиды могут включать в себя без ограничения модифицированные пурины (аденин (A), гуанин (G)) или пиримидины (тимин (T), цитозин (C), урацил (U)) и в качестве модифицированных нуклеотидов аналоги или производные пуринов и пиримидинов, такие как, например, 1-метил-аденин, 2-метил-аденин, 2-метилтио-N-6-изопентил-аденин, N6-метил-аденин, N6-изопентил-аденин, 2-тио-цитозин, 3-метил-цитозин, 4-ацетил-цитозин, 5-метил-цитозин, 2,6-диаминопурин, 1-метил-гуанин, 2-метил-гуанин, 2,2-диметил-гуанин, 7-метил-гуанин, инозин, 1-метил-инозин, псевдоурацил (5-урацил), дигидро-урацил, 2-тио-урацил, 4-тио-урацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тио-урацил, 5-(карбоксигидроксиметил)-урацил, 5-фтор-урацил, 5-бром-урацил, 5-карбоксиметиламинометил-урацил, 5-метил-2-тио-урацил, 5-метил-урацил, N-урацил-5-сложный метиловый эфир оксиуксусной кислоты, 5-метиламинометил-урацил, 5-метоксиаминометил-2-тио-урацил, 5'-метоксикарбонилметил-урацил, 5-метокси-урацил, урацил-5-сложный метиловый эфир оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусная кислота (v), 1-метил-псевдоурацил, квеуозин, бета-D-маннозил-квеуозин, вибутоксозин и фосфорамидаты, фосфоротиоаты, пептидные нуклеотиды, метилфосфонаты, 7-деазагуанозин, 5-метилцитозин и инозин. Получение таких аналогов известно специалистам в данной области, например, из патента США № 4373071, патента США № 4401796, патента США № 4415732, патента США № 4458066, патента США № 4500707, патента США № 4668777, патента США № 4973679, патента США № 5047524, патента США № 5132418, патента США № 5153319, патентов США №№ 5262530 и 5700642, раскрытия которых включены посредством ссылки в своем полном объеме.

[0093] В некоторых вариантах осуществления мРНК (*например*, мРНК, кодирующие CFTR) могут содержать модификации каркаса РНК. Как правило, каркасной модификацией является модификация, в которой фосфаты каркаса нуклеотидов, содержащихся в РНК, модифицированы химическим путем. Иллюстративные каркасные модификации, как правило, включают в себя без ограничения модификации из группы, состоящей из метилфосфонатов, метилфосфорамидатов, фосфорамидатов,

фосфоротиоатов (например, цитидин-5'-О-(1-тиофосфата)), боранофосфатов, положительно заряженных гуанидиниевых групп и т. д., что означает замещение сложной фосфодиэфирной связи другими анионными, катионными или нейтральными группами.

[0094] В некоторых вариантах осуществления мРНК (*например*, мРНК, кодирующие CFTR) могут содержать модификации сахаров. Типичные модификации сахаров являются химической модификацией сахара, содержащегося в нуклеотидах, в том числе без ограничения модификации сахара, выбранные из группы, состоящей из 2'-дезоксигуанидин-2'-фтор-олигорибонуклеотида (2'-фтор-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата, 2'-фтор-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата), 2'-дезоксигуанидин-2'-деамин-олигорибонуклеотида (2'-амино-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата, 2'-амино-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата), 2'-О-алкилолигорибонуклеотида, 2'-дезоксигуанидин-2'-С-алкилолигорибонуклеотида (2'-О-метилгуанидин-5'-трифосфата, 2'-метилгуанидин-5'-трифосфата), 2'-С-алкилолигорибонуклеотида и его изомеров (2'-арацитидин-5'-трифосфата, 2'-арауридин-5'-трифосфата) или азидотрифосфатов (2'-азидо-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата, 2'-азидо-2'-дезоксигуанидин-5'-трифосфата).

[0095] В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующие CFTR, являются немодифицированными.

Среды-носители для доставки

[0096] В соответствии с настоящим изобретением, мРНК, кодирующая белок CFTR (*например*, полноразмерный, фрагмент или часть белка CFTR), как описано в настоящем документе, может быть доставлена в виде голый мРНК (неупакованной) или с помощью сред-носителей для доставки. Используемые в настоящем документе термины «среда-носитель для доставки», «среда-носитель для переноса», «наночастица» или грамматический эквивалент используют взаимозаменяемо.

[0097] Среды-носители для доставки могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительными нуклеиновыми кислотами, носителями, нацеливающими лигандами или стабилизирующими реагентами или в фармакологических композициях, где они смешиваются с соответствующими вспомогательными средствами. Методики для составления и введения лекарственных средств могут быть найдены в последнем издании «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Конкретную среду-носитель для доставки выбирают на основании ее способности облегчать трансфекции нуклеиновой кислоты в целевую клетку.

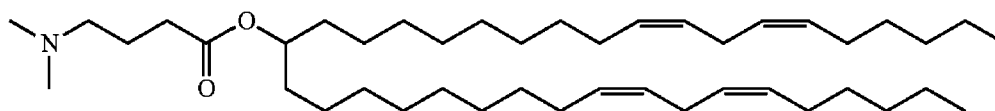
[0098] Согласно различным вариантам осуществления соответствующие среды-носители для доставки включают в себя без ограничения носители на основе полимеров, такие как полиэтиленмин (PEI), липидные наночастицы (LNP) и липосомы, нанолипосомы, церамид-содержащие нанолипосомы, протеоллипосомы, как натуральные, так и полученные синтетически экзосомы, натуральные, синтетические и полусинтетические ламеллярные тельца, наночастицы, наночастицы фосфоросиликата натрия, наночастицы фосфата кальция, наночастицы диоксида кремния, нанокристаллические частицы, полупроводниковые наночастицы, поли(D-аргинин), золь-гели, нанодендримеры, системы доставки на основе крахмала, мицеллы, эмульсии, ниосомы, многодоменные блок-полимеры (виниловые полимеры, полимеры полипропилакриловой кислоты, динамические поликонъюгаты), сухие порошковые составы, плазмиды, вирусы, нуклеотиды фосфата кальция, аптамеры, пептиды и другие векторные метки.

Липосомальные среды-носители для доставки

[0099] В некоторых вариантах осуществления соответствующей средой-носителем для доставки является липосомальная среда-носитель для доставки, например, липидная наночастица (LNP) или липосома. В некоторых вариантах осуществления липосомы могут содержать один или более катионных липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более некаатионных липидов, один или более липидов на основе холестерина и один или более PEG-модифицированных липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более некаатионных липидов и один или более PEG-модифицированных липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более четырех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина.

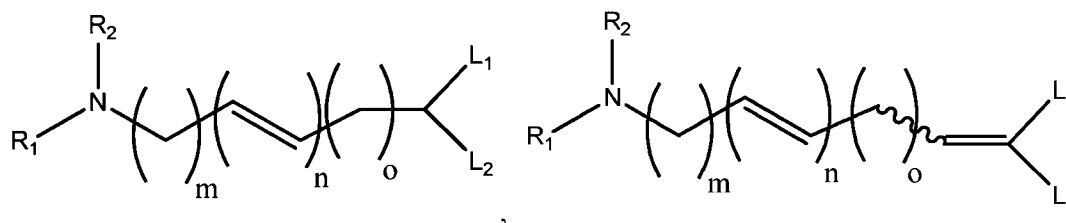
[0100] Используемый в настоящем документе термин «катионные липиды» относится к любому из ряда липидных и липидоидных соединений, которые обладают суммарным положительным зарядом при выбранном pH, таком как физиологический pH. Некоторые катионные липиды были описаны в литературе, многие из них являются коммерчески доступными.

[0101] Соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2010/144740, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)-бутаноат, имеющий структуру соединения:



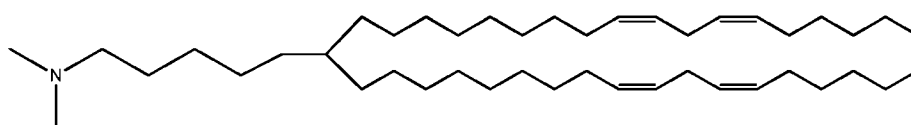
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0102] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя ионизируемые катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2013/149140, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид одной из следующих формул:



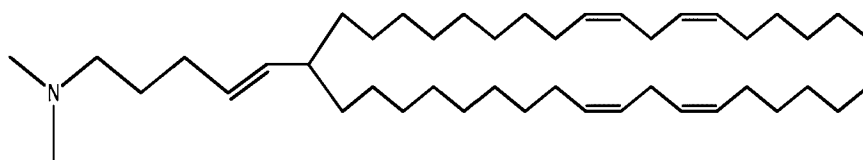
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_1 - C_{20} алкила и необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} ацила; где каждый L_1 и L_2 независимо выбран

из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_{30} алкила, необязательно замещенного переменного ненасыщенного C_1 - C_{30} алкенила и необязательно замещенного C_1 - C_{30} алкинил; где каждый m и n независимо выбран из группы, состоящей из нуля и любого положительного целого числа (например, где m равняется трем); и где p равняется нулю или любому положительному целому числу (например, где p равняется одному). В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид (15Z, 18Z)-N,N-диметил-6-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)тетракоза-15,18-диен-1-амин («HGT5000»), имеющий структуру соединения:



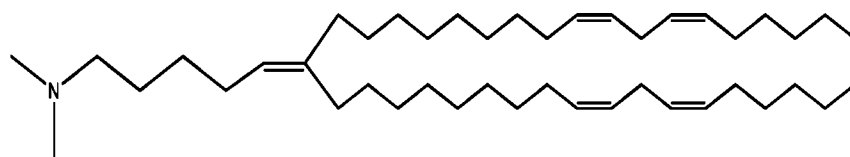
(HGT-5000)

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид (15Z, 18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)тетракоза-4,15,18-триен-1-амин («HGT5001»), имеющий структуру соединения:



(HGT-5001)

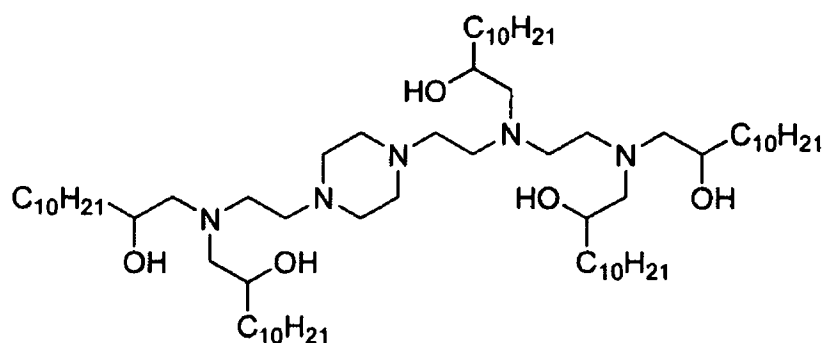
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид и (15Z,18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)тетракоза-5,15,18-триен-1-амин («HGT5002»), имеющий структуру соединения:



(HGT-5002)

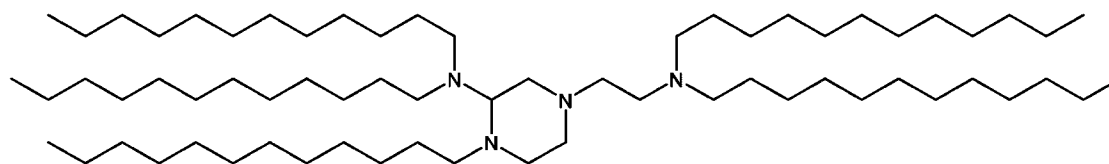
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0103] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные как аминоспиртовые липидоиды в публикации международной заявки WO 2010/053572, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

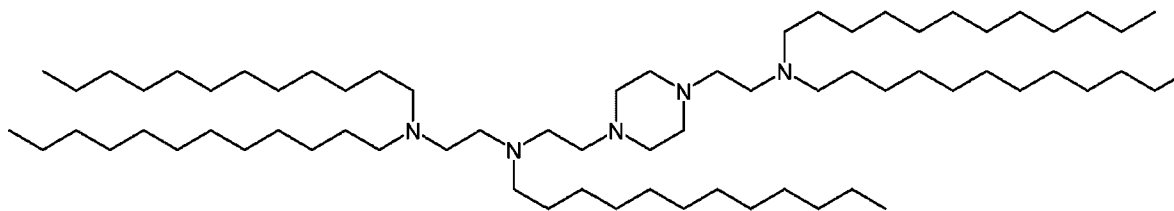
[0104] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/118725, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

[0105] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/118724, которая

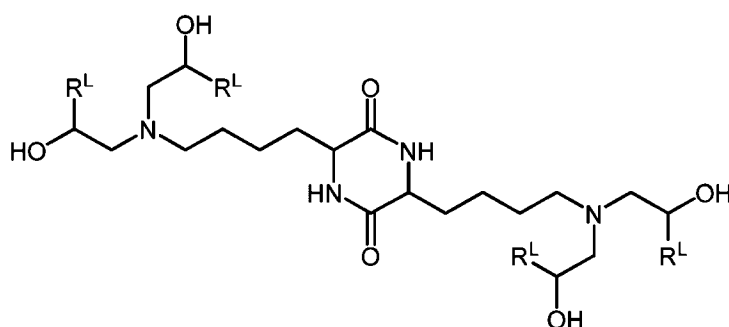
включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



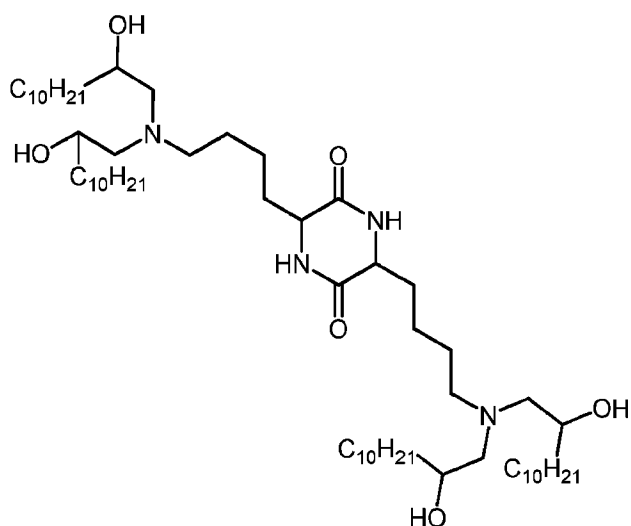
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0106] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, характеризующийся формулой 14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетрааза-октатриаконтан, и его фармацевтически приемлемые соли.

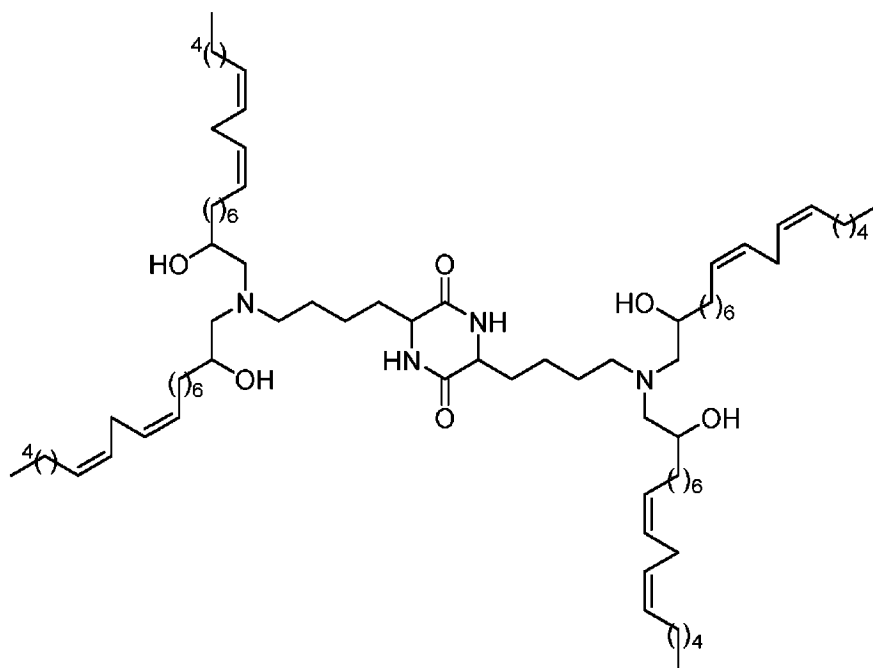
[0107] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикациях международных заявок WO 2013/063468 и WO 2016/205691, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:



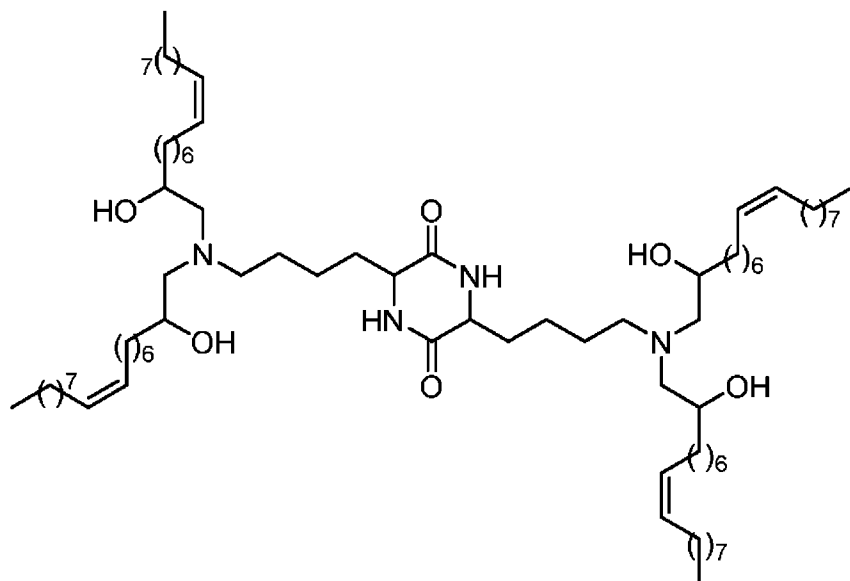
или его фармацевтически приемлемые соли, где в каждом случае R^L представляет собой независимо необязательно замещенный C₆-C₄₀алкенил. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



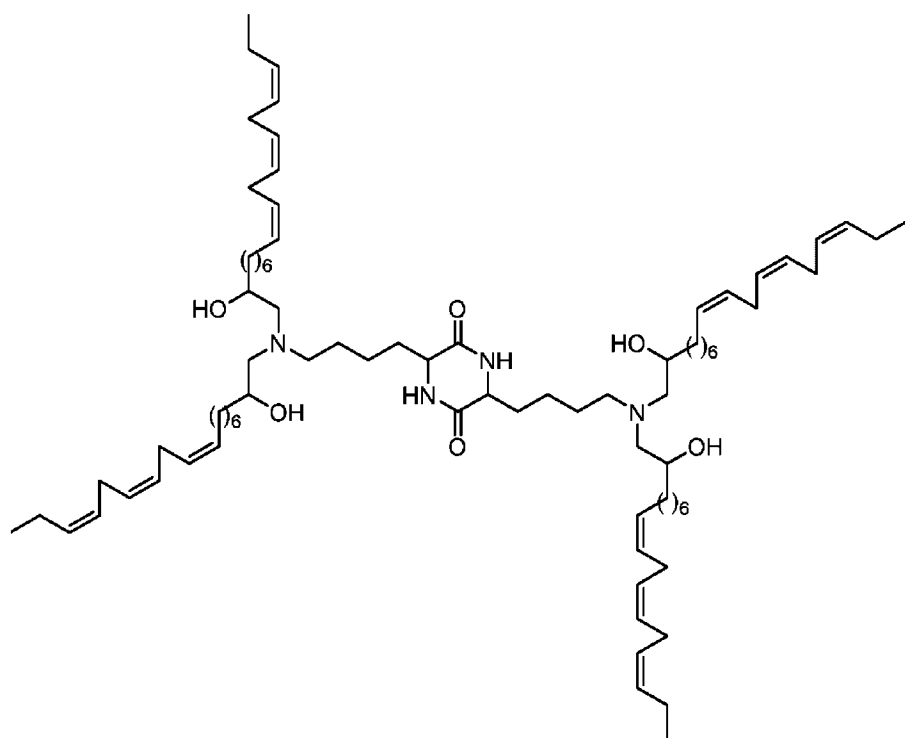
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



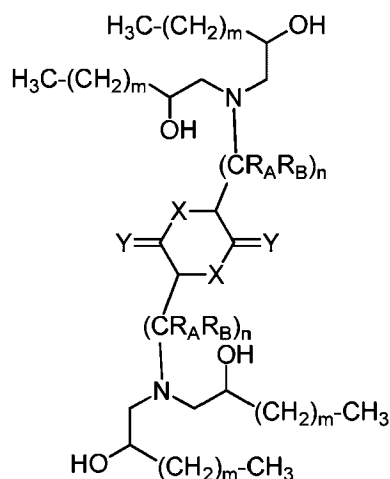
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



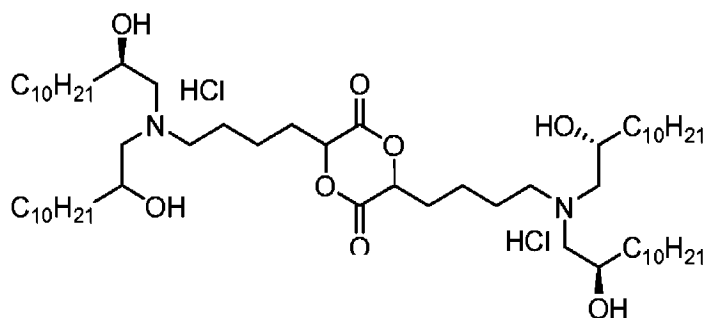
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0108] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные

липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2015/184256, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:



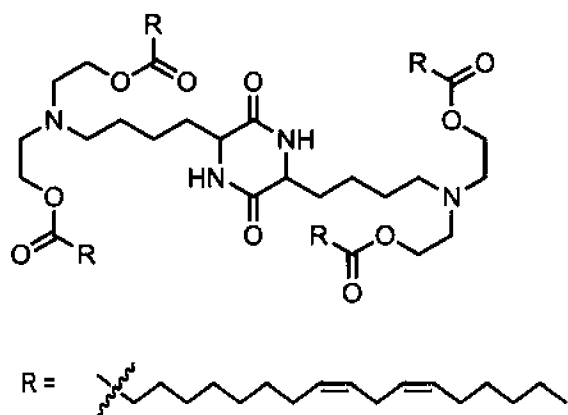
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый X независимо представляет собой O или S; каждый Y независимо представляет собой O или S; каждый m независимо равняется 0-20; каждый n независимо равняется 1-6; каждый R_A независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C1-50алкил, необязательно замещенный C2-50алкенил, необязательно замещенный C2-50алкинил, необязательно замещенный C3-10карбоцикллил, необязательно замещенный 3-14-членный гетероцикллил, необязательно замещенный C6-14арил, необязательно замещенный 5-14 членный гетероарил или галоген; и каждый R_B независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C1-50алкил, необязательно замещенный C2-50алкенил, необязательно замещенный C2-50алкинил, необязательно замещенный C3-10карбоцикллил, необязательно замещенный 3-14-членный гетероцикллил, необязательно замещенный C6-14арил, необязательно замещенный 5-14-членный гетероарил или галоген. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «Target 23», имеющий структуру соединения:



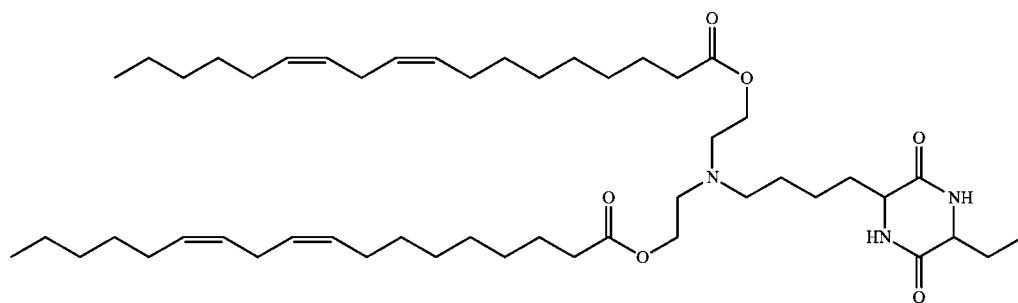
(Target 23),

и его фармацевтически приемлемые соли.

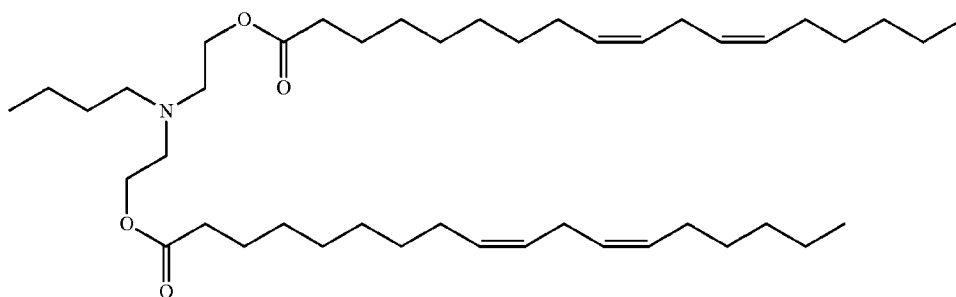
[0109] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/004202, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

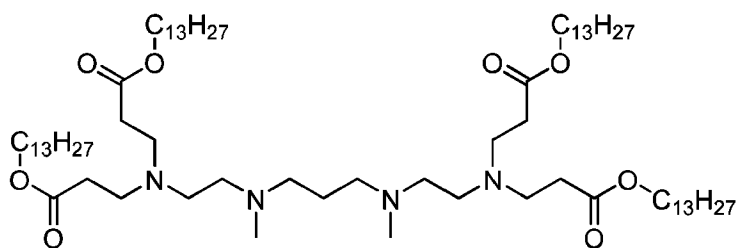


или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



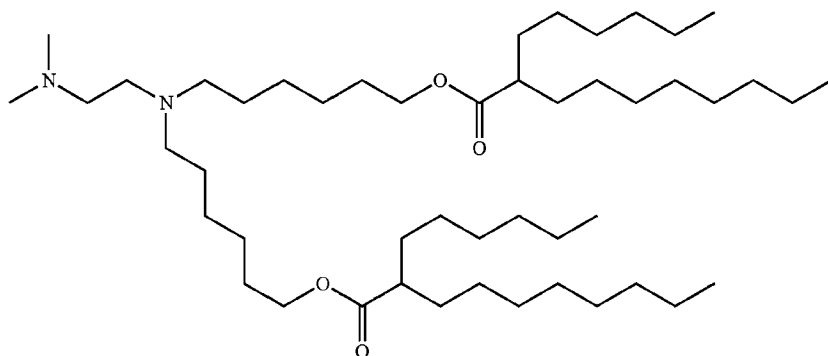
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0110] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в J. McClellan, M. C. King, Cell 2010, 141, 210-217, и в Whitehead et al., Nature Communications (2014) 5:4277, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления катионные липиды композиций и способов в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

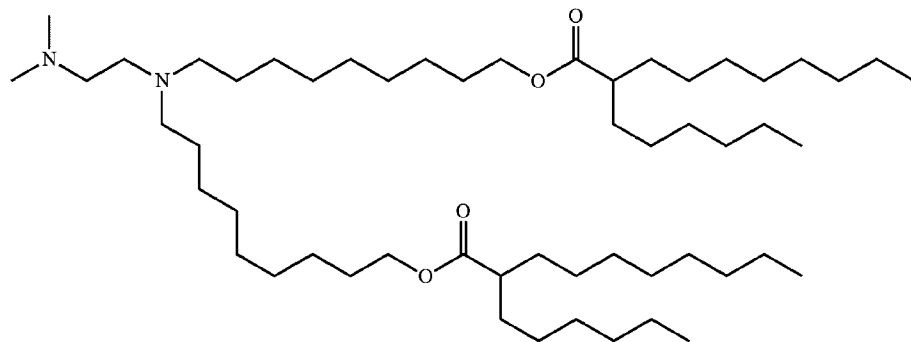


и его фармацевтически приемлемые соли.

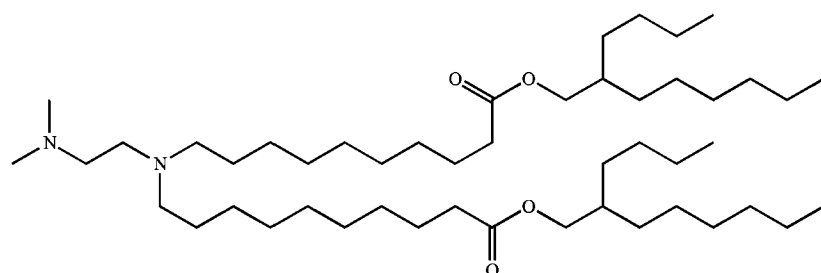
[0111] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2015/199952, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



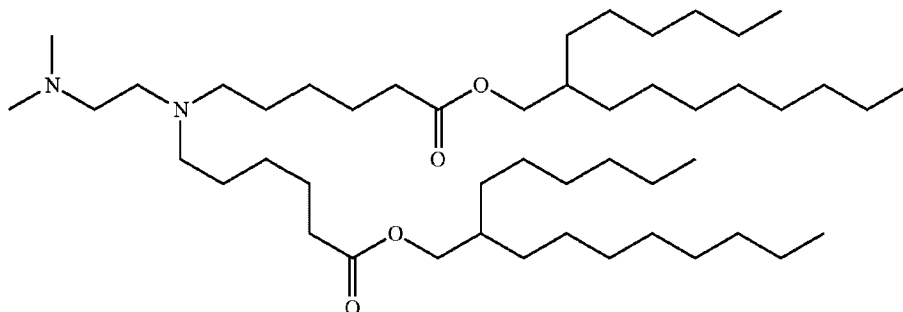
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



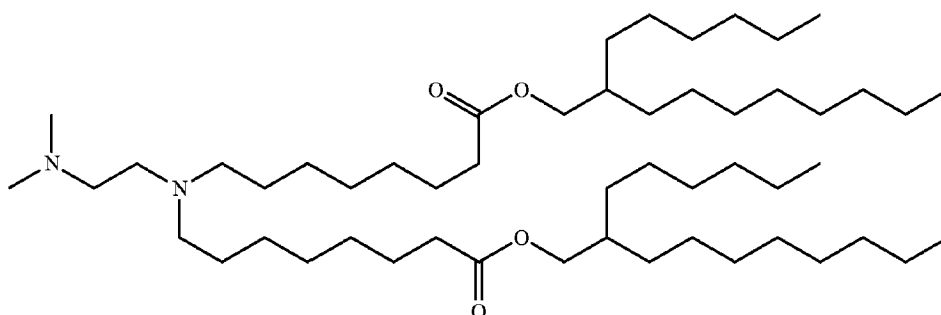
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



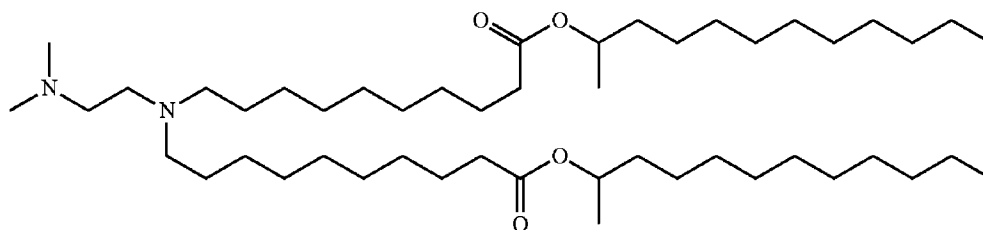
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



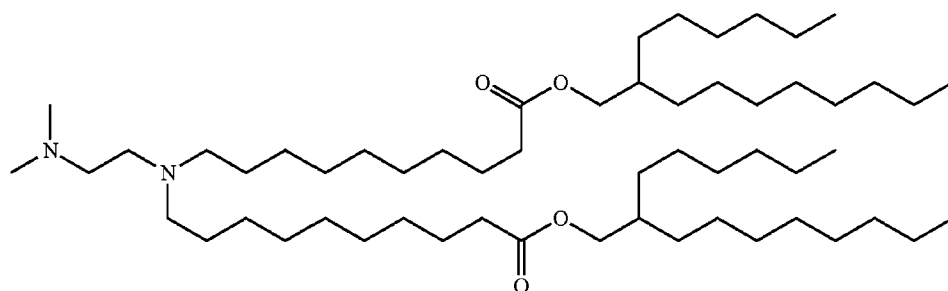
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



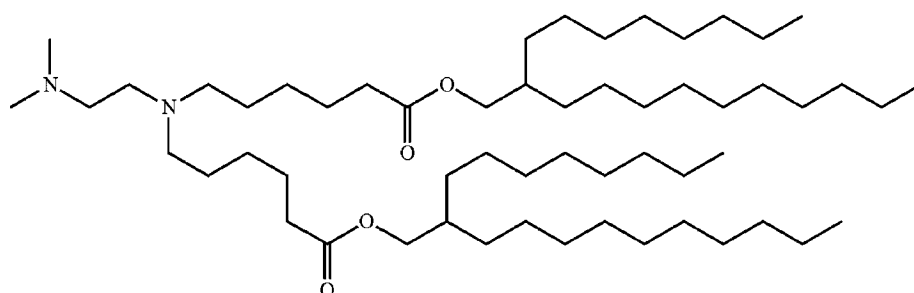
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



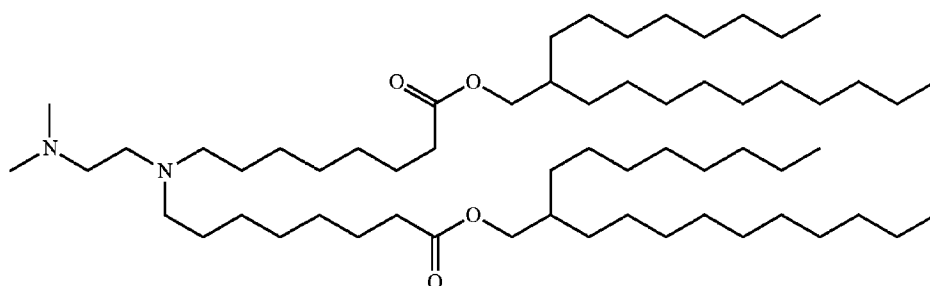
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



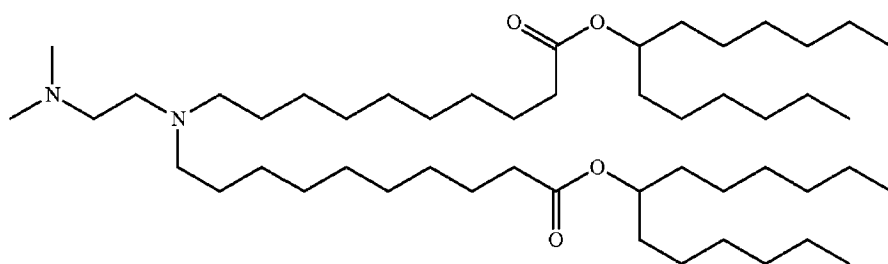
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



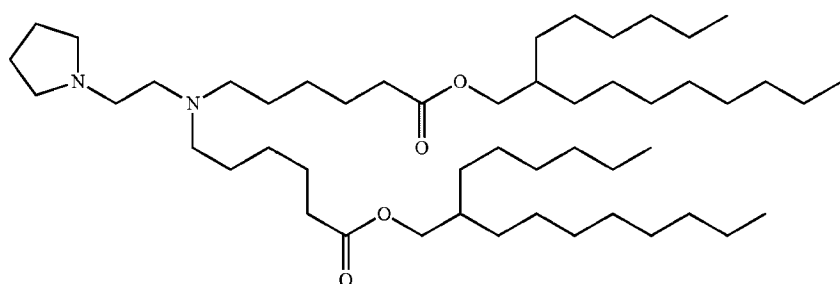
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



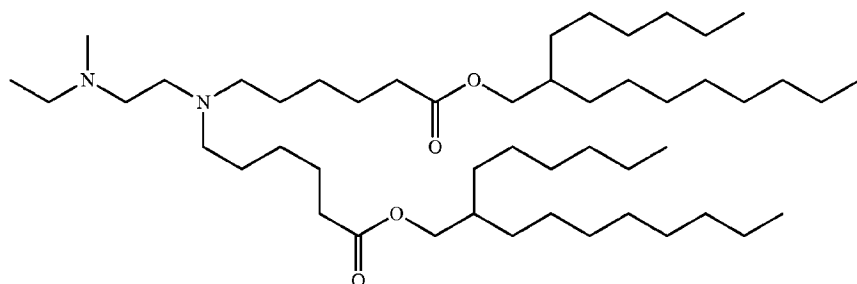
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



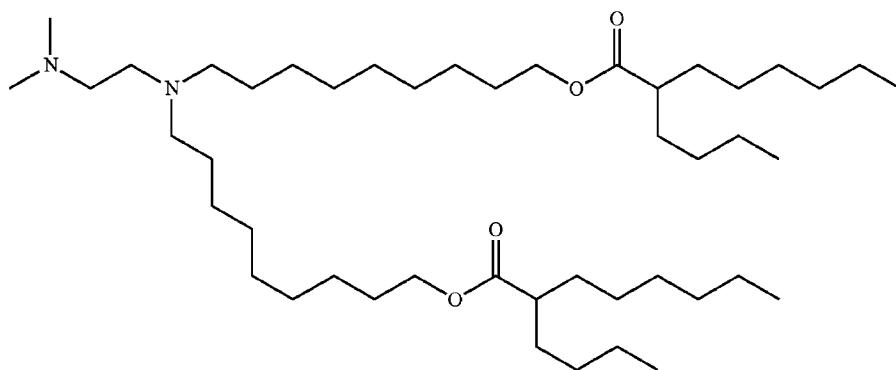
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

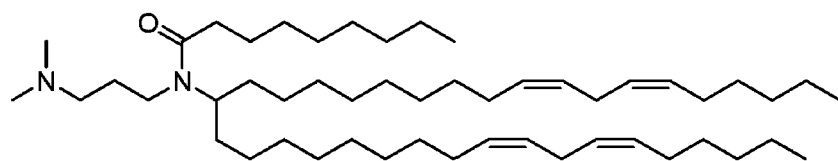


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

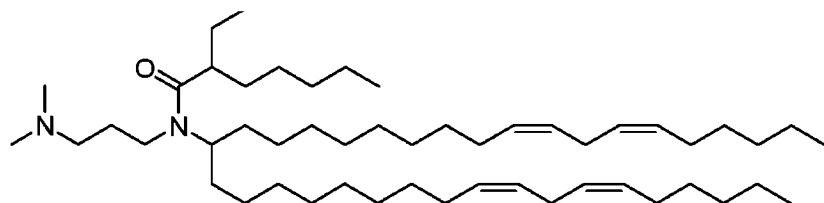


и его фармацевтически приемлемые соли.

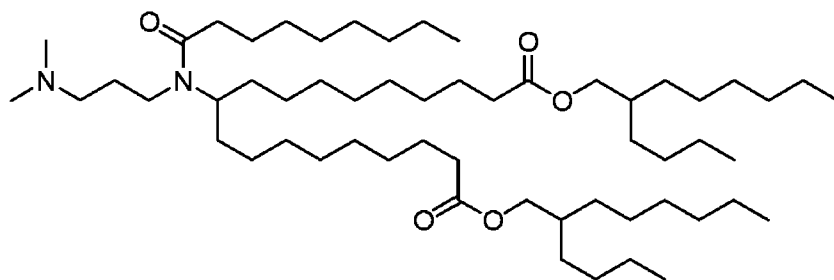
[0112] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/004143, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



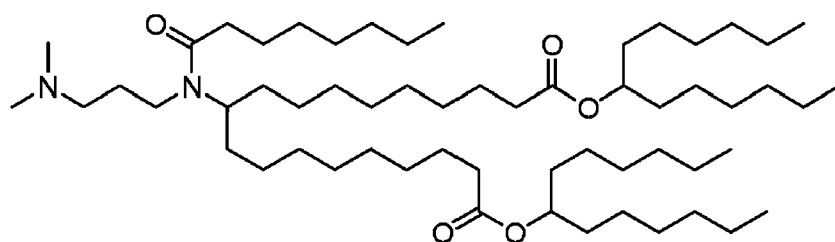
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



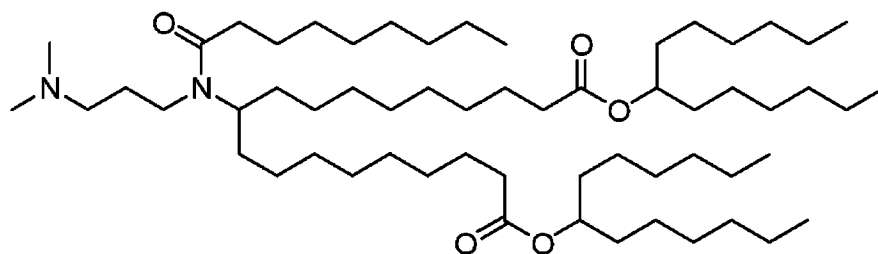
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



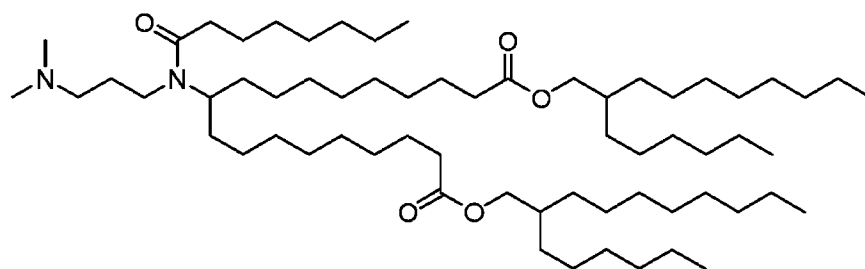
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



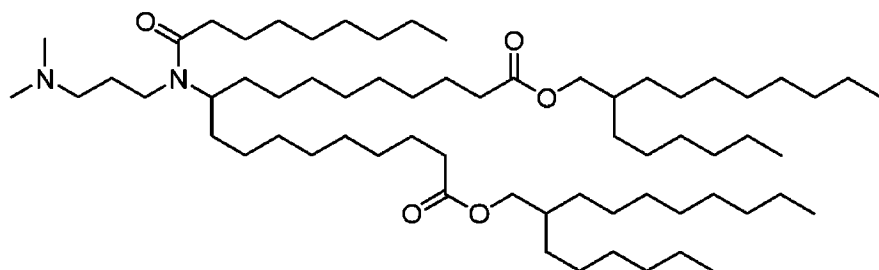
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



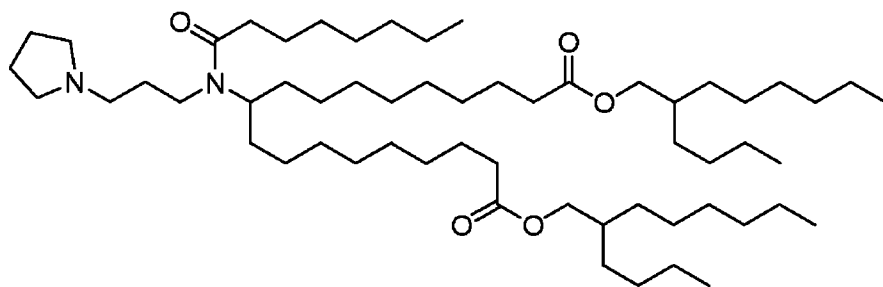
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



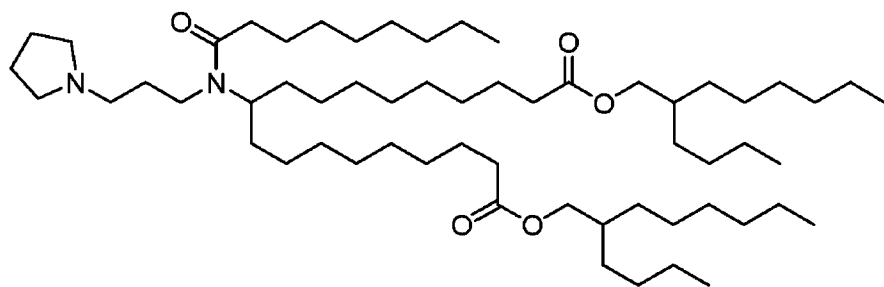
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



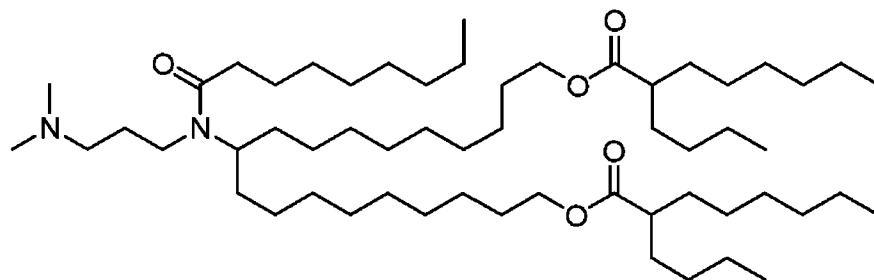
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



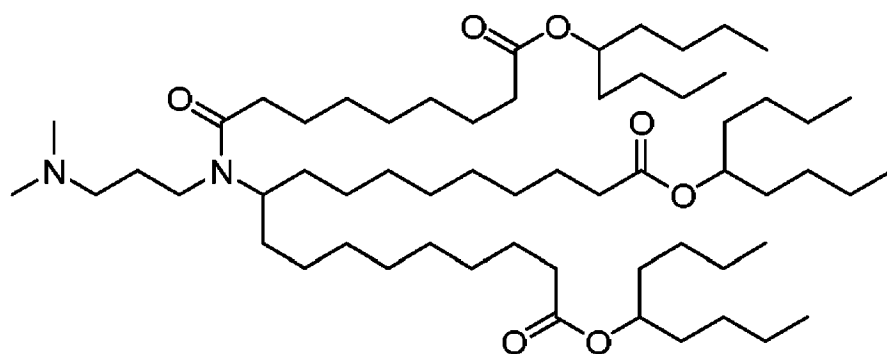
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



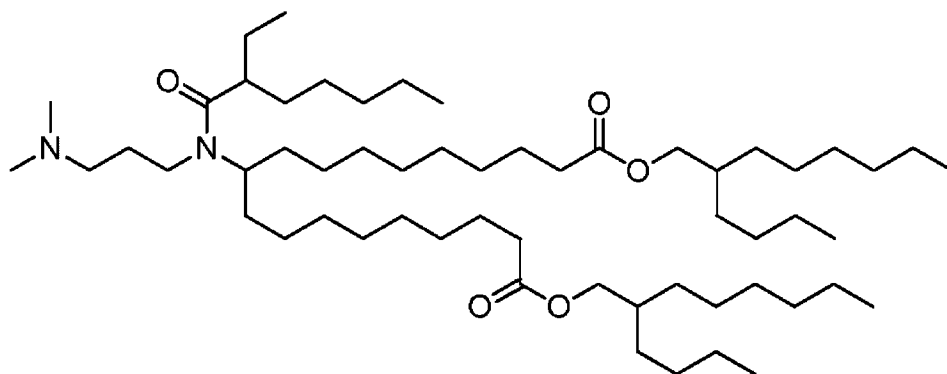
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



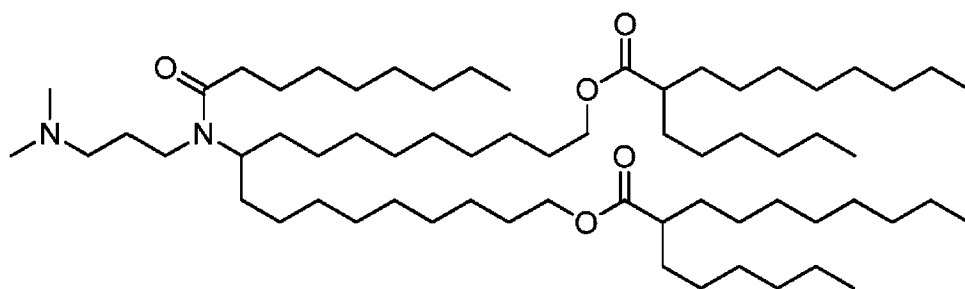
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



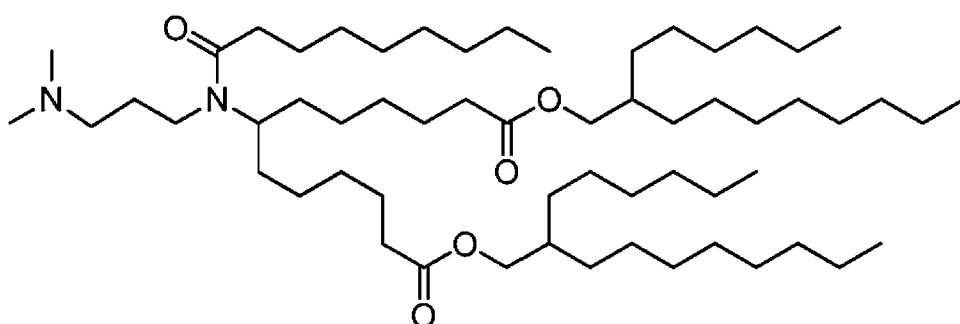
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



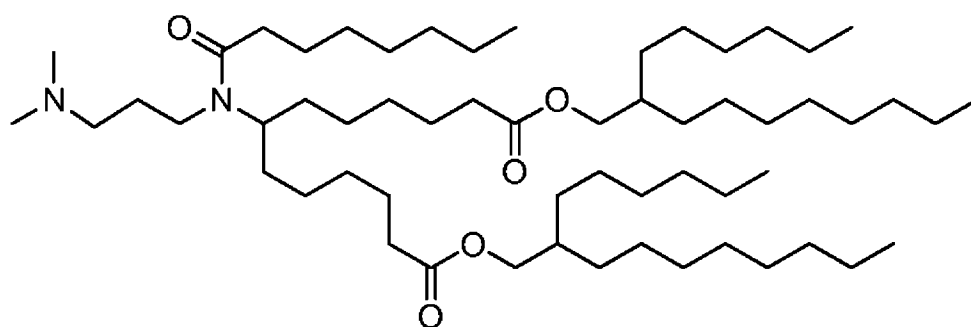
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



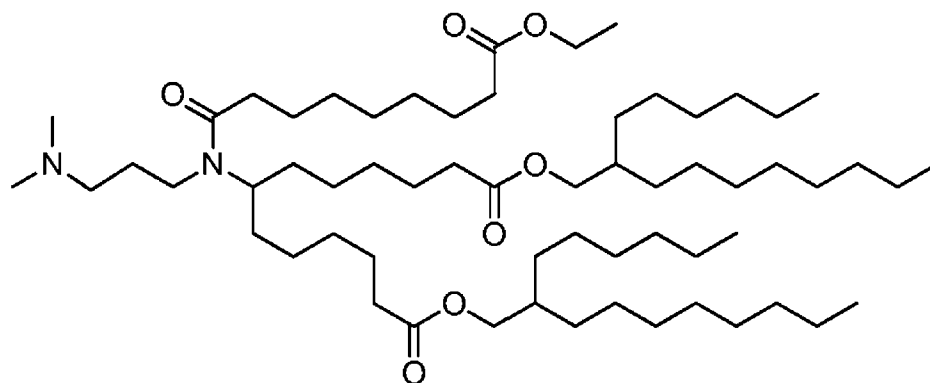
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



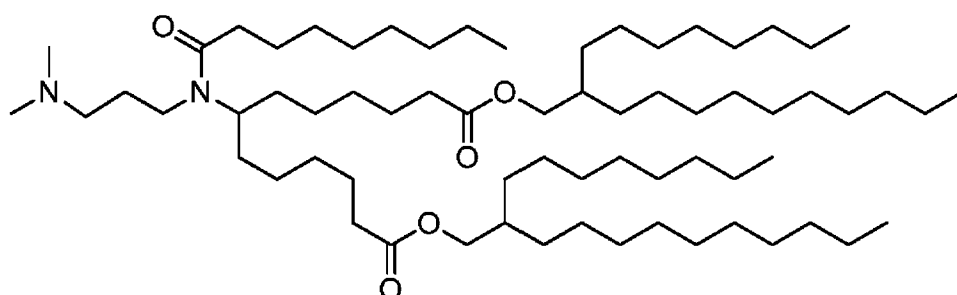
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

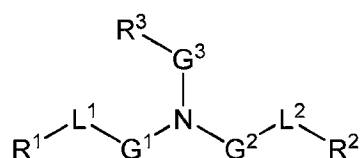


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

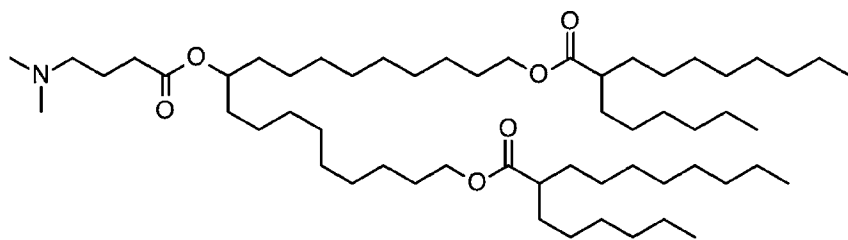
[0113] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/075531, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:



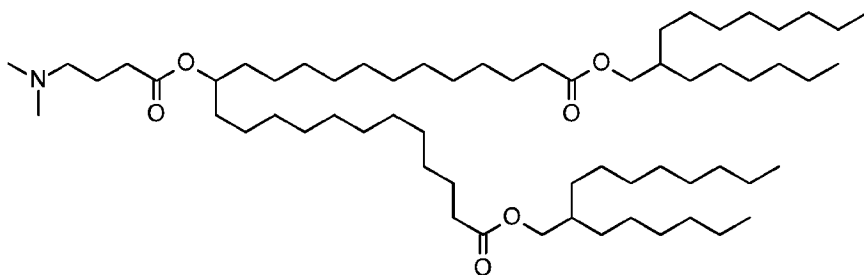
или его фармацевтически приемлемую соль, где один из L^1 или L^2 представляет собой -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a- или -NR^aC(=O)O-; а другой из L^1 или L^2 представляет собой -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a-$, или $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, или прямую связь; каждый G^1 и G^2 независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_{12} алкилен или C_1 - C_{12} алкенилен; G^3 представляет собой C_1 - C_{24} алкилен, C_1 - C_{24} алкенилен, C_3 - C_8 циклоалкилен, C_3 - C_8 циклоалкенилен; R^a представляет собой H или C_1 - C_{12} алкил; каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{24} алкил или C_6 - C_{24} алкенил; R^3 представляет собой H , OR^5 , CN , $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ или $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$; R^4 представляет собой C_1 - C_{12} алкил; R^5 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и x равняется 0, 1 или 2.

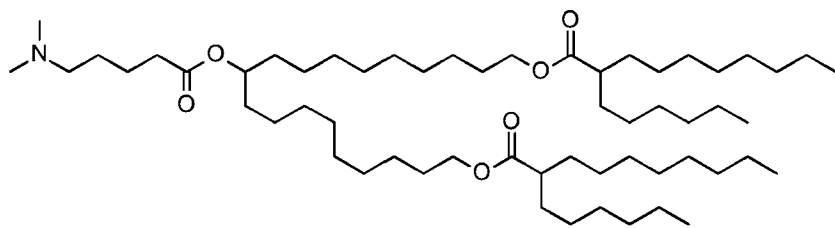
[0114] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/117528, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

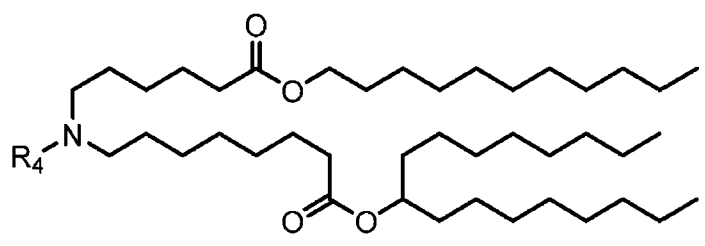
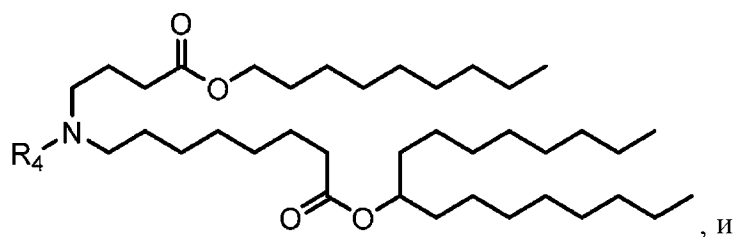
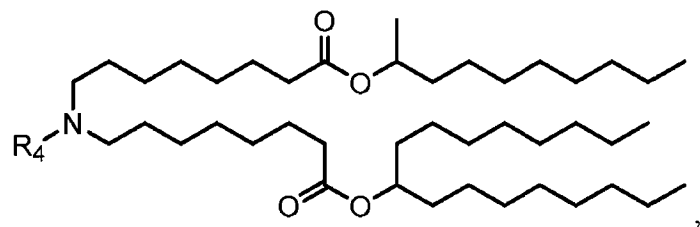
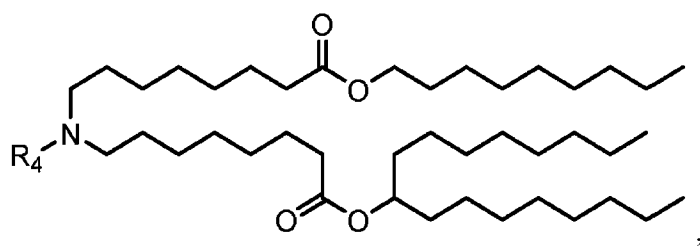


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

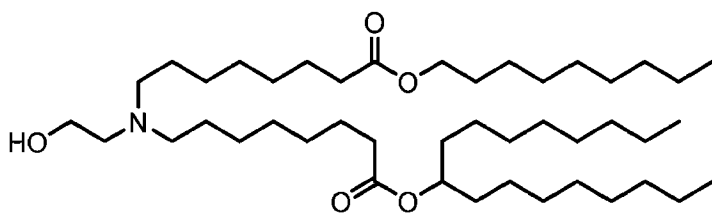


и его фармацевтически приемлемые соли.

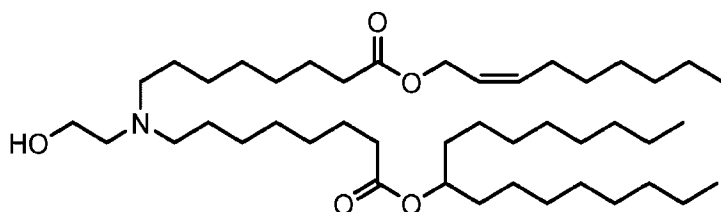
[0115] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/049245, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления катионные липиды композиций и способов в соответствии с настоящим изобретением включают в себя соединение одной из следующих формул:



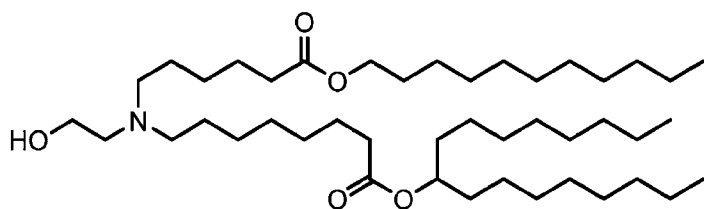
и его фармацевтически приемлемые соли. Для любой из этих четырех формул R_4 независимо выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$; Q выбран из группы, состоящей из $-OR$, $-OH$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(H)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$ и гетероцикла; и n равняется 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



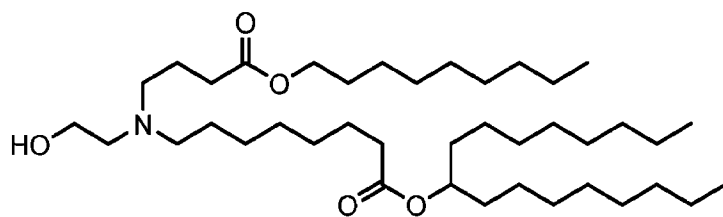
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

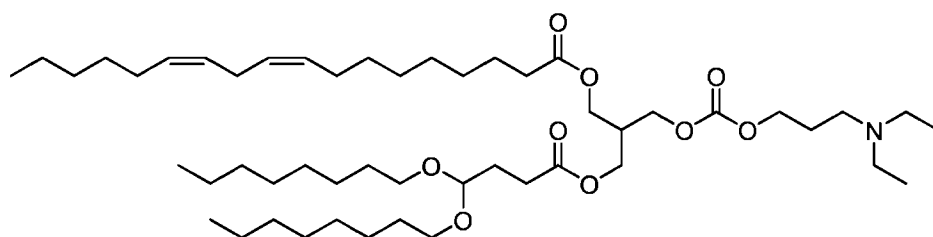


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

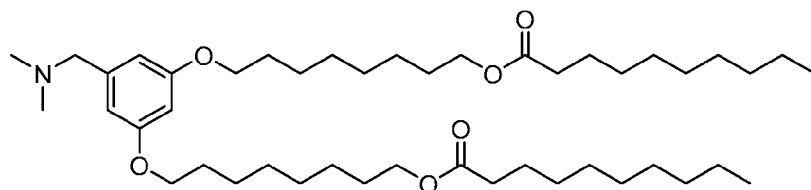


и его фармацевтически приемлемые соли.

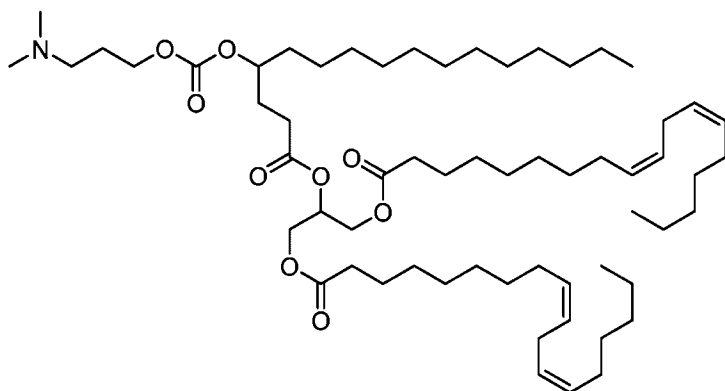
[0116] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/173054 и WO 2015/095340, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



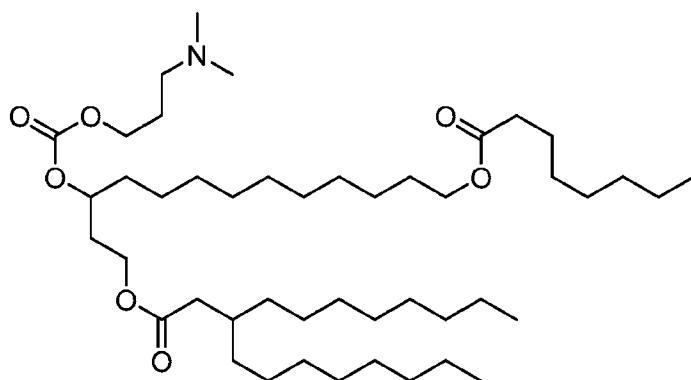
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

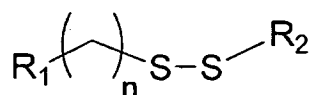


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



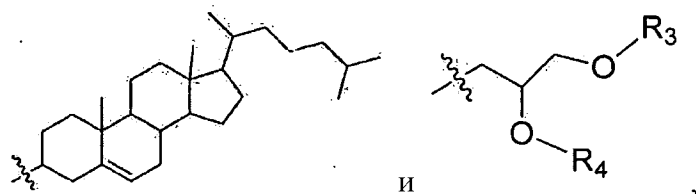
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0117] Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя расщепляемые катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2012/170889, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:

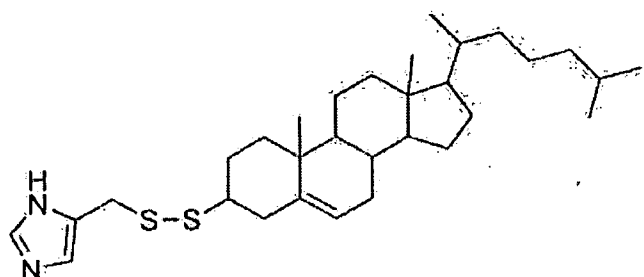


где R_1 выбран из группы, состоящей из имидазола, гуанидиния, amino, имида, енамина, необязательно-замещенного алкиламино (например, алкиламино, такого как

диметиламино) и пиридила; где R_2 выбран из группы, состоящей из одной из следующих двух формул:

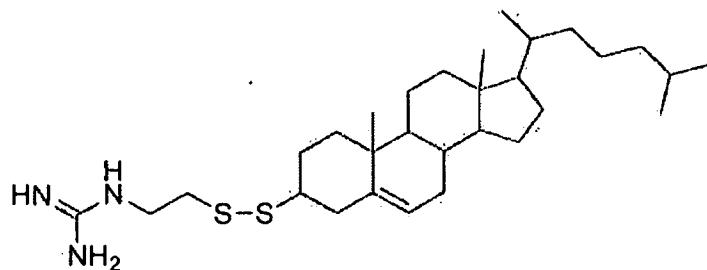


и где каждый R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} алкила и необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} ацила; и где n равняется нулю или любому положительному целому числу (например, одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати, двадцати или больше). В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «HGT4001», имеющий структуру соединения:



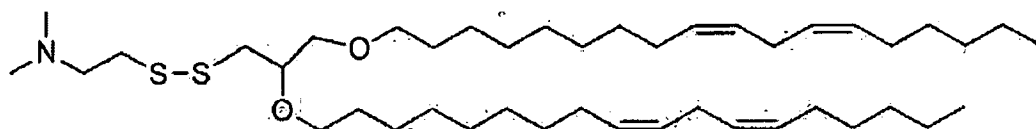
(HGT4001),

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «HGT4002», имеющий структуру соединения:



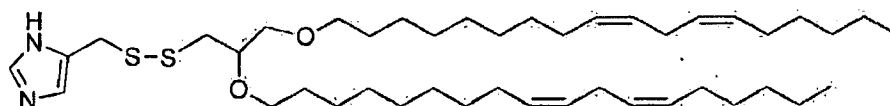
(HGT4002),

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «HGT4003», имеющий структуру соединения:



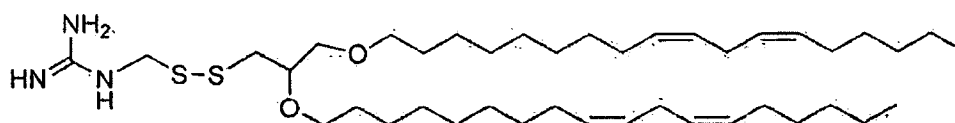
(HGT4003),

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «HGT4004», имеющий структуру соединения:



(HGT4004),

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид «HGT4005», имеющий структуру соединения:



(HGT4005),

и его фармацевтически приемлемые соли.

[0118] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония хлорид («DOTMA») (Feigner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); патент США № 4897355, который включен в настоящий документ посредством ссылки). Другие катионные липиды, соответствующие

композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, 5-карбоксиспермилглициндиоктадециламид («DOGS»); 2,3-диолеилокси-N-[2(спермин-карбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминий («DOSPA») (Behr et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. 86, 6982 (1989), патент США № 5171678; патент США № 5334761); 1,2-диолеоил-3-диметиламмония-пропан («DODAP»); 1,2-диолеоил-3-триметиламмония-пропан («DOTAP»).

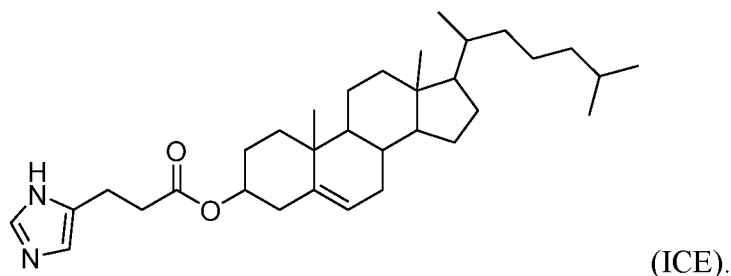
[0119] Дополнительные иллюстративные катионные липиды, соответствующие композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, также включают в себя 1,2-дистеарилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DSDMA»); 1,2-диолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DODMA»); 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DLinDMA»); 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DLenDMA»); N-диолеил-N,N-диметиламмония хлорид («DODAC»); N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония бромид («DDAB»); N-(1,2-димиристилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтил аммония бромид («DMRIE»); 3-диметиламино-2-(холест-5-ен-3-бета-оксибутан-4-окси)-1-(цис,цис-9,12-октадекадиенокси)пропан («CLinDMA»); 2-[5'-(холест-5-ен-3-бета-окси)-3'-оксапентокси]-3-диметил-1-(цис,цис-9',1-2'-октадекадиенокси)пропан («CpLinDMA»); N,N-диметил-3,4-диолеилоксибензиламин («DMOBA»); 1,2-N,N'-диолеилкарбамил-3-диметиламинопропан («DOcarbDAP»); 2,3-дилинолеоилокси-N,N-диметилпропиламин («DLinDAP»); 1,2-N,N'-дилинолеилкарбамил-3-диметиламинопропан («DLincarbDAP»); 1,2-дилинолеоилкарбамил-3-диметиламинопропан («DLinCDAP»); 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан («DLin-K-DMA»); 2-((8-[(3P)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N, N-диметил-3-[(9Z, 12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («октил-CLinDMA»); (2R)-2-((8-[(3бета)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N, N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («Octyl-CLinDMA (2R)»); (2S)-2-((8-[(3P)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N, fsl-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («Octyl-CLinDMA (2S)»); 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан («DLin-K-XTC2-DMA») и 2-(2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)-N,N-диметилэтанамина («DLin-KC2-DMA») (см. WO 2010/042877, которая включена в настоящий документ посредством ссылки; Semple et al., Nature Biotech. 28: 172-176 (2010)). (Heyes, J., et al., J Controlled Release 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., Nat. Biotechnol. 23(8): 1003-1007 (2005); International Patent Publication WO 2005/121348). В некоторых вариантах осуществления

один или более катионных липидов включают в себя по меньшей мере один из имидазола, диалкиламино или гуанидиниевого фрагмента.

[0120] В некоторых вариантах осуществления один или более катионных липидов, соответствующих композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан («ХТС»); (3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин («ALNY-100») и/или 4,7,13-трис(3-оксо-3-(ундециламино)пропил)-N1,N16-диундецил-4,7,10,13-тетраазагексадекан-1,16-диамид («NC98-5»).

[0121] В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% по массе суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%, в пересчете на мол.%, суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30–70% (например, приблизительно 30–65%, приблизительно 30–60%, приблизительно 30–55%, приблизительно 30–50%, приблизительно 30–45%, приблизительно 30–40%, приблизительно 35–50%, приблизительно 35–45% или приблизительно 35–40%) по массе суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30–70% (например, приблизительно 30–65%, приблизительно 30–60%, приблизительно 30–55%, приблизительно 30–50%, приблизительно 30–45%, приблизительно 30–40%, приблизительно 35–50%, приблизительно 35–45% или приблизительно 35–40%), в пересчете на мол.%, суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы.

[0122] В некоторых вариантах осуществления катионные липиды на основе стерина могут быть использованы вместо катионных липидов, описанных в настоящем документе, или в дополнение к таковым. Соответствующими катионными липидами на основе стерина являются диалкиламино-, имидазол- и гуанидиний-содержащие катионные липиды на основе стерина. Например, некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей один или более катионных липидов на основе стерина, содержащих имидазол, например, холестериновый сложный эфир имидазола или липид «ICE» (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, представленный приведенной ниже структурой (I). В определенных вариантах осуществления липидная наночастица для доставки РНК (например, мРНК), кодирующей функциональный белок, может содержать один или более катионных липидов на основе имидазола, например, холестериновый сложный эфир имидазола или липид «ICE» (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, представленный следующей структурой:



[0123] В некоторых вариантах осуществления процентное отношение катионного липида в липосоме может составлять более чем 10%, более чем 20%, более чем 30%, более чем 40%, более чем 50%, более чем 60% или более чем 70%. В некоторых вариантах осуществления катионный липид(ы) составляет(ют) приблизительно 30–50% (например, приблизительно 30–45%, приблизительно 30–40%, приблизительно 35–50%, приблизительно 35–45% или приблизительно 35–40%) массы липосомы. В некоторых вариантах осуществления катионный липид (например, липид ICE) составляет приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40 %, приблизительно 45% или приблизительно 50% липосомы в молярном соотношении.

[0124] Используемая в настоящем документе фраза «некатионный липид» относится к любому нейтральному, цвиттерионному или анионному липиду. Используемая в настоящем документе фраза «анионный липид» относится к любому из ряда липидных соединений, которое несет суммарный отрицательный заряд при выбранном pH, таком как физиологический pH. Некатионные липиды включают в себя без ограничения дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеил-фосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоил-фосфатидил-этаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этаноламин (DSPE), фосфатидилсерин, сфинголипиды, цереброзиды, ганглиозиды, 16-О-монометил-PE, 16-О-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеил-фосфатидилэтаноламин (SOPE) или их смесь.

[0125] В некоторых вариантах осуществления такие некатионные липиды могут быть использованы отдельно, но предпочтительно используются в комбинации с другими липидами, например, катионными липидами. В некоторых вариантах осуществления некатионный липид может характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 10% до приблизительно 70% от суммарного липида, присутствующего в липосоме. В некоторых вариантах осуществления некатионный липид представляет собой нейтральный липид, т. Е. липид, который не несет суммарный заряд в условиях, при которых композицию составляют и/или вводят. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение некатионного липида в липосоме может составлять более чем 5%, более чем 10%, более чем 20%, более чем 30% или более чем 40%.

[0126] Соответствующие катионные липиды на основе холестерина включают в себя, например, DC-Choi (N,N-диметил-N-этилкарбоксамидохолестерин), 1,4-бис(3-N-олеиламино-пропил)пиперазин (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); патент США № 5744335) или ICE. В некоторых вариантах осуществления липид на основе холестерина может характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 2% до приблизительно 30% или от приблизительно 5% до приблизительно 20% от суммарного липида,

присутствующего в липосоме. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение липида на основе холестерина в липидной наночастице может составлять более чем 5%, более чем 10%, более чем 20%, более чем 30% или более чем 40%.

[0127] Применение полиэтиленгликоль (PEG)-модифицированных фосфолипидов и дериватизированных липидов, таких как дериватизированные церамиды (PEG-CER), в том числе N-октаноил-сфингозин-1-[сукцинил(метоксиполиэтиленгликоль)-2000] (C8 PEG-2000 церамид) также предусматривается настоящим изобретением, либо отдельно, либо предпочтительно в комбинации с другими липидными составами, которые включают в себя среду-носитель для переноса (например, липидную наночастицу). Предусматриваемые PEG-модифицированные липиды включают в себя без ограничения полиэтиленгликолевую цепь длиной до 5 кДа, ковалентно присоединенную к липиду с алкильной цепью(ями) длиной C₆-C₂₀. Добавление таких компонентов может предотвратить агрегацию комплекса и также может обеспечить возможность для продления времени циркуляции и улучшения доставки композиции липидов и нуклеиновых кислот в целевые ткани (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), или они могут быть выбраны для быстрого обмена в составе *in vivo* (см. патент США № 5885613). Особенно применимыми заменяемыми липидами являются PEG-церамиды, имеющие более короткие ациловые цепи (например, C₁₄ или C₁₈). PEG-модифицированный фосфолипид и дериватизированные липиды в соответствии с настоящим изобретением могут характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 0% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 4% до приблизительно 10% или приблизительно 2% от суммарного липида, присутствующего в липосомальной среде-носителе для переноса.

[0128] Согласно различным вариантам осуществления отбор катионных липидов, некаатионных липидов и/или PEG-модифицированных липидов, которые включают в себя липидную наночастицу, а также относительное молярное соотношение таких липидов друг к другу, основывается на характеристиках выбираемого липида(ов), природы предусматриваемых целевых клеток, характеристик мРНК, подлежащей доставке. Дополнительные факторы включают в себя, например, насыщенность алкильной цепи, а также размер, заряд, рН, рКа, фузогенность и токсичность выбираемого липида(ов). Таким образом, молярные соотношения могут быть соответствующим образом скорректированы.

[0129] В некоторых вариантах осуществления соответствующую среду-носитель для доставки составляют с использованием полимера в качестве носителя, отдельно или в комбинации с другими носителями, в том числе различными липидами, описанными в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления липосомальные среды-носители для доставки, используемые в настоящем документе, также предусматривают наночастицы, содержащие полимеры. Соответствующие полимеры могут включать в себя, например, полиакрилаты, полиалкилцианоакрилаты, полилактид, сополимеры полилактида и полигликолида, поликапролактоны, декстран, альбумин, желатин, альгинат, коллаген, хитозан, циклодекстрины, протамин, пегилированный протамин, PLL, пегилированный PLL и полиэтиленимин (PEI). Если присутствует PEI, он может быть разветвленным PEI с молекулярной массой, находящейся в диапазоне от 10 до 40 кДа, например, разветвленный PEI 25 кДа (Sigma, № 408727).

[0130] Соответствующие липосомы в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя один или более из катионных липидов, некаатионных липидов, холестериновых липидов, PEG-модифицированных липидов и/или полимеров, описанных в настоящем документе, при различных отношениях. В качестве неограничивающих примеров, соответствующий липосомальный состав может включать в себя комбинацию, выбранную из сКК-E12, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; C12-200, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; HGT4003, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; ICE, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K или ICE, DOPE и DMG-PEG2K.

[0131] В различных вариантах осуществления катионные липиды (*например*, сКК-E12, C12-200, ICE и/или HGT4003) составляют приблизительно 30–60% (*например*, приблизительно 30–55%, приблизительно 30–50%, приблизительно 30–45%, приблизительно 30–40%, приблизительно 35–50%, приблизительно 35–45% или приблизительно 35–40%) липосомы в молярном соотношении. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение катионных липидов (*например*, сКК-E12, C12-200, ICE и/или HGT4003) составляет или превышает приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40 %, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% или приблизительно 60% липосомы в молярном соотношении.

[0132] В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-

модифицированному липиду(ам) может составлять приблизительно 30–60:25–35:20–30:1–15, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:30:20:10, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:30:25:5, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:32:25:3, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 50:25:20:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 50:45:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 50:40:10. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 55:40:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 55:35:10. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 60:35:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стеринового липида(ов) к некатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 60:30:10.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE и DOPE при молярном соотношении ICE:DOPE >1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет <2,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет от 1:1 до 2,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для

настоящего изобретения содержит ICE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DMG-PEG-2K $>10:1$. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет $<16:1$. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет примерно 12:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет примерно 14:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении DOPE:DMG-PEG-2K $>5:1$. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет $<11:1$. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет примерно 10:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 50:45:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 50:40:10. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 55:40:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 55:35:10. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 60:35:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 60:30:10.

[0134] Липосомальные среды-носители для переноса для применения в композициях в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены различными методиками, которые в настоящее время известны в уровне техники. Различные способы описаны в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2011/0244026, опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2016/0038432 и находящейся на предварительном рассмотрении заявке на выдачу патента США № 62/580155, поданной 1 ноября 2017

года, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки, и могут быть использованы для осуществления настоящего изобретения.

[0135] Вкратце, процесс получения липидных наночастиц CFTR-мРНК включает в себя стадию нагревания первого набора из одного или более растворов с первым набором из одного или более растворов (т. е. приложения тепла от источника тепла к растворам) до температуры (или поддержания при температуре), превышающей температуру окружающей среды. Первый набор из одного или нескольких растворов может включать в себя неводный раствор, содержащий липиды, используемые для образования липидной наночастицы, и/или раствор, содержащий предварительно сформированные липидные наночастицы. Второй набор из одного или более растворов может включать в себя водный раствор мРНК CFTR и/или раствор, содержащий инкапсулированную в липидную наночастицу мРНК. В определенных вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания до температуры (или поддержания при температуре), превышающей температуру окружающей среды, первого раствора, содержащего предварительно сформированные липидные наночастицы, со вторым водным раствором, содержащим мРНК CFTR. В определенных вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания одного или обоих раствора мРНК и раствора с предварительно сформированными липидными наночастицами перед стадией смешивания. В некоторых вариантах осуществления процесс включает в себя нагревание одного или более из раствора, содержащего предварительно сформированные липидные наночастицы, раствора, содержащего мРНК, и раствора, содержащего инкапсулированную в липидную наночастицу мРНК, в ходе стадии смешивания. В некоторых вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания инкапсулированной в липидной наночастице мРНК после стадии смешивания. В некоторых вариантах осуществления температура, до которой нагревают один или более из растворов (или при которой поддерживают один или более из растворов), составляет или превышает приблизительно 30°C, 37°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C или 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура, до которой нагревают один или более из растворов, находится в диапазоне от приблизительно 25 до 70°C, от приблизительно 30 до 70°C, от приблизительно 35 до 70°C, от приблизительно 40 до 70°C, от приблизительно 45 до 70°C, от приблизительно 50 до 70°C или от приблизительно 60 до 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура, превышающая температуру окружающей среды, до которой нагревают один или более из растворов, составляет приблизительно 65°C.

[0136] Для облегчения экспрессии мРНК *in vivo* среды-носители для доставки, такие как липосомы, могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительными нуклеиновыми кислотами, носителями, нацеливающими лигандами или стабилизирующими реагентами или в фармакологических композициях, где они смешиваются с соответствующими вспомогательными средствами. Методики для составления и введения лекарственных средств могут быть найдены в последнем издании «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[0137] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» в значительной степени определяется на основании общего количества терапевтического средства, содержащегося в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением. Как правило, терапевтически эффективное количество является достаточным для достижения значимого положительного воздействия на субъекта (например, лечения, модуляции, излечения, предупреждения и/или облегчения кистозного фиброза). Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта.

[0138] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,7 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,9 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 1,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления

концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 2,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 3,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 4,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 5,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 6,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 7,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 8,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 9,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 10,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 0,1 мг/мл до 10,0 мг/мл.

[0139] В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую мРНК, кодирующую CFTR, составляют с разбавителем. В некоторых вариантах осуществления разбавитель выбран из группы, состоящей из DMSO, этиленгликоля, глицерина, 2-метил-2,4-пентандиола (MPD), пропиленгликоля, сахарозы и трегалозы. В некоторых вариантах осуществления состав содержит 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% разбавителя.

Легочная доставка

[0140] мРНК CFTR может быть составлена для доставки разными путями введения, в том числе без ограничения пероральным, ректальным, вагинальным, чресслизистым или кишечным введением; парентеральной доставкой, в том числе внутрикожной, чрескожной (местной), внутримышечной, подкожной, внутримозговой инъекциями, а также интратекальным, прямым внутрижелудочковым, внутривенным, внутриперитонеальным и/или интраназальным введением. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR составляют для легочной доставки. Как используется в настоящем документе, легочная доставка относится к доставке в легкое через, например, носовую полость, трахею, бронхи, бронхиолы и/или другую легочную систему. В конкретных вариантах осуществления мРНК CFTR составляют для распыления. В таких

вариантах осуществления среда-носитель для доставки может находиться в аэрозольной композиции, которая может быть ингаляционной.

[0141] В некоторых вариантах осуществления сухой порошок мРНК CFTR составляют путем лиофилизации комплекса мРНК-липид. Тес самым заявитель включает посредством ссылки в полном объеме свою более раннюю заявку на выдачу патента № US14/124615, поданную 06.08.2012, по которой был выдан патент США № 9717690 от 08.01.2017 г. Лيوфилизированный сухой порошок подходит для длительного хранения. Он может быть восстановлен с очищенной водой для введения субъекту при необходимости этого. В определенных вариантах осуществления при восстановление с приемлемой регидратирующей средой (например, очищенной водой, деионизированной водой, 5% декстрозой, 10% трегалозой и/или нормальным солевым раствором) восстановленная композиция демонстрирует фармакологическую или биологическую активность, сравнимую с наблюдаемой до лиофилизации. Например, в определенных вариантах осуществления фармакологическая и биологическая активность инкапсулированного полинуклеотида эквивалентна наблюдаемой до лиофилизации композиции; или, в качестве альтернативы, демонстрирует незначительное снижение фармакологической и биологической активности (например, снижение менее чем на приблизительно 1%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8% 9% или 10% биологической или фармакологической активности инкапсулированного полинуклеотида).

[0142] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные наночастицы или среды-носители для доставки на основе липидной наночастицы, характеризуются как стабильные (например, такие же стабильные, как фармацевтические композиции, содержащие эквивалентные нелиофилизированные среды-носители). Лيوфилизация липидных наночастиц существенно не изменяет или не преобразует размер частиц липидных наночастиц после лиофилизации и/или восстановления. Например, в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, в которых при восстановлении (например, с очищенной водой) липидные наночастицы не флокулируются или не агрегируются, или, в качестве альтернативы, демонстрируют ограниченную или незначительную флокуляцию или агрегацию (например, как определено по размеру частиц восстановленных липидных наночастиц).

[0143] Следовательно, в определенных вариантах осуществления при восстановлении лиофилизированной липидной наночастицы липидные наночастицы характеризуются Dv_{50} менее приблизительно 500 нм (например, менее приблизительно 300 нм, 200 нм, 150 нм, 125 нм, 120 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм, 25 нм или меньше). Подобным образом, в определенных вариантах осуществления при восстановлении лиофилизированной липидной наночастицы липидные наночастицы характеризуются Dv_{90} менее приблизительно 750 нм (например, менее приблизительно 700 нм, 500 нм, 300 нм, 200 нм, 150 нм, 125 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм, 25 нм или меньше).

[0144] В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, характеризуются как имеющие индекс полидисперсности менее приблизительно 1 (например, менее 0,95, 0,9, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,25, 0,2, 0,1, 0,05 или меньше). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, демонстрируют пониженную тенденцию к флокуляции или к агрегации иным образом (например, в ходе лиофилизации или при восстановлении). Например, при восстановлении липидные среды-носители для доставки могут иметь средний размер частиц (Z_{ave}) менее 500 нм (например, менее приблизительно 400 нм, 300 нм, 200 нм, 175 нм, 150 нм, 125 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм, 25 нм или меньше в растворе PBS).

[0145] В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки (например, лиофилизированные липидные наночастицы) дополнительно включают в себя один или более лиопротекторов (например, сахара и/или углеводы) или, в качестве альтернативы, получены с использованием таковых. В определенных вариантах осуществления включение одного или более лиопротекторов в липидную наночастицу может улучшать или иным образом усиливать стабильность лиофилизированных липидных сред-носителей для доставки (например, при нормальных условиях хранения) и/или облегчать восстановление лиофилизированных липидных сред-носителей для доставки с использованием среды регидратации, с получением тем самым водного состава. Например, в определенных вариантах осуществления получают липидные наночастицы, и перед лиофилизацией буфер, присутствующий в липосомальном составе может быть заменен (например, путем центрифугирования) лиопротектором, таким как раствор или суспензия сахарозы (например, водный раствор, содержащий от приблизительно 1 до 50% или от 10 до 25%

сахарозы). В некоторых вариантах осуществления лиопротектором является трегалоза. В некоторых вариантах осуществления лиопротектор содержит 10-50%, или 10-25%, или 10-20%, или 10-15% трегалозы. Другие лиопротекторы, которые могут быть использованы для получения лиофилизированных композиций, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, декстран (например, 1,5 кДа, 5 кДа и/или 40 кДа) и инулин (например, 1,8 кДа и/или 4 кДа). Лيوфилизированные липидные среды-носители для доставки характеризуются эффективностью инкапсуляции более чем приблизительно 80%.

[0146] Фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизированную липидную наночастицу, включающую в себя кодирующую CFTR мРНК, является стабильной при 4°C в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или в течение по меньшей мере 1 года. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки могут храниться в условиях заморозки и сохраняться стабильными (например, как продемонстрировано минимальными потерями или их отсутствием в их предполагаемой фармацевтической или биологической активности) в течение продолжительных периодов времени (например, стабильными в течение по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев или дольше при хранении при приблизительно 4°C). В других вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки могут храниться без заморозки и сохраняться стабильными в течение продолжительных периодов времени (например, стабильными в течение по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев или дольше при хранении при приблизительно 25°C).

[0147] Фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме может храниться в замороженном состоянии в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 10 лет без потери фармакологической или биологической активности.

[0148] Соответственно, в настоящем документе также представлены способы лечения заболевания у субъекта путем введения эффективного количества фармацевтических композиций, включающих лиофилизированные липидные среды-носители для доставки мРНК CFTR субъекту (например, после восстановления с помощью регидратирующей среды, такой как стерильная вода для инъекций).

[0149] В некоторых вариантах осуществления состав вводят с помощью дозирующего ингалятора.

[0150] В некоторых вариантах осуществления состав вводят с помощью небулайзера.

[0151] Соответствующий состав мРНК CFTR для распыления может храниться в виде замороженной жидкости, или стерильной жидкости, или лиофилизированного, или сухого порошка и восстанавливаться перед распылением. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в одноразовом флаконе до распыления. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 50 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 40 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 30 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 20 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 10 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 9,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 8,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 7,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 6,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 5,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 4,0 мл до 5,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 3,2 мл композиции.

[0152] В некоторых вариантах осуществления легочной доставка предусматривает ингаляцию (например, для назальной, трахеальной или бронхиальной доставки). В некоторых вариантах осуществления состав мРНК CFTR распыляют перед ингаляцией. Распыление может быть достигнуто с помощью любого небулайзера, известного в уровне техники. Небулайзер преобразует жидкость во взвесь так, что ее можно легче ингалировать в легкие. Небулайзеры эффективны для младенцев, детей и взрослых. Небулайзеры могут распылять большие дозы ингаляционных медицинских препаратов. Одним типом небулайзера является струйный небулайзер, который содержит трубку, соединенную с компрессором, которая заставляет сжатый воздух или кислород с высокой скоростью протекать через жидкий медицинский препарат, превращая его в аэрозоль, который затем вдыхается пациентом. Другим типом небулайзера является

ультразвуковой небулайзер, который содержит электронный осциллятор, генерирующий ультразвуковую волну высокой частоты, которая вызывает механическую вибрацию пьезоэлектрического элемента, находящийся в контакте с резервуаром для жидкости. Высокочастотная вибрация жидкости достаточна для образования паробразной взвеси. Иллюстративными ультразвуковыми небулайзерами являются Omron NE-U17 и Beurer Nebulizer IH30. В третьем типе небулайзера предусматривается технология вибрирующей сетки (VMT). VMT включает в себя сетку/мембрану с 1000–7000 отверстиями, вибрирующую в верхней части резервуара для жидкости и тем самым вытесняющую взвесь очень мелких капель через отверстия в сетке/мембране. Иллюстративные небулайзеры VMT включают в себя Pari eFlow, Respironics i-Neb, Beurer Nebulizer IH50, Aerogen Aeroneb и Philips InnoSpire Go.

[0153] В некоторых вариантах объем распыления находится в диапазоне от 13,0 мл до 42,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 13,9 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 16,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 18,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 20,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 22,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 24,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 26,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 27,9 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 30,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 32,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 34,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 36,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 38,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 40,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 41,8 мл.

равняется 110 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 120 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 130 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 140 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 150 минутам или меньше.

[0155] В некоторых вариантах осуществления число небулайзеров, используемых во время одного сеанса распыления, находится в диапазоне от 2 до 8. В некоторых вариантах осуществления 1 небулайзер используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 2 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 3 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 4 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 5 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 6 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 7 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 8 небулайзера используют во время одного сеанса распыления.

Фармакокинетические показатели и распределение в тканях

[0156] В соответствии с настоящим изобретением введение состава, содержащего мРНК CFTR, приводит к доставке мРНК и кодируемого белка CFTR в различные целевые ткани, описанные в настоящем документе. В частности, введение состава, содержащего мРНК CFTR, в соответствии с настоящим изобретением приводит к терапевтически или клинически эффективным уровню или активности CFTR в целевой ткани. В различных вариантах осуществления целевая ткань включает в себя легкое, поджелудочную железу, почку, печень, селезенку, яички/яичники, слюнные железы, потовые железы, сердце и головной мозг. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является легкое. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхняя (т. е. верхушечная) доля правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является нижняя (т. е. находящаяся ниже) доля правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является средняя доля правого легкого.

[0157] В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный сегмент правого легкого или верхне-задний сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является задний сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является передний сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является боковой базальный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является передний базальный сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является переднемедиальный базальный сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является боковой сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является медиальный сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный язычковый сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является находящийся ниже язычковый сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является задний базальный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является медиальный базальный сегмент правого легкого.

[0158] В конкретных вариантах осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки в легком. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является гладкомышечные клетки в легком. В определенном варианте осуществления целевой тканью является эпителиальные клетки протока поджелудочной железы. В определенном варианте осуществления целевой тканью является эпителиальные клетки желчного протока. В определенном варианте осуществления целевой тканью является эпителиальные клетки слюнных желез. В определенном варианте осуществления целевой тканью является почечные эпителиальные клетки. В определенном варианте осуществления целевой тканью является бета-S-клетки в секреторных клубках потовых желез. В определенном варианте осуществления целевой тканью является эпителиальные клетки половых путей.

[0159] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, достигает уровня экспрессии или активности белка CFTR, который составляет по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% нормального уровня экспрессии или активности белка CFTR в целевой

ткани, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, достигает уровня экспрессии или активности белка CFTR, который повышается по меньшей мере в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем) в целевой ткани, описанной в настоящем документе.

[0160] Как правило, мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется достаточно длительным временем полужизни в целевой ткани, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется периодом полужизни по меньшей мере примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 25 часов, 30 часов, 35 часов, 40 часов, 3 дня, 7 дней, 14 дней, 21 день или месяц. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в целевой ткани (например, легком) или кровообращении через 12 часов, 24 часа, 30 часов, 36 часов, 42 часа, 48 часов, 54 часа, 60 часов, 66 часов, 72 часа, 78 часов, 84 часа, 90 часов, 96 часов, 102 часа, неделю, две недели, три недели или месяц после введения. Выявляемые уровень или активность могут быть определены с использованием различных способов, известных в уровне техники.

[0161] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в ткани верхней доли легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0162] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в ткани нижней доли легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз,

30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0163] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в ткани средней доли легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0164] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в дистальных тканях легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0165] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в дистальной периферической ткани легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 200 раз или 300 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0166] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в боковой периферической ткани легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по

сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0167] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в медиальной периферической ткани легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0168] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в ткани средней части легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 150 раз, 200 раз, 250 раз, 300 раз, 350 раз, 400 раз, 450 раз или 500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0169] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенным уровню или активности белка CFTR в проксимальной ткани легкого, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0170] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемым уровню или активности белка CFTR в гортани, трахее, носовой раковине и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF). В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в

соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в крови. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в легком, поджелудочной железе, почке, печени, селезенке, яичках/яичниках, слюнных железах, потовых железах, сердце и головном мозге.

[0171] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в гортани, трахее, трахеобронхиальном лимфатическом узле и/или крови, например, на по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

[0172] Экспрессия мРНК CFTR может быть выявлена или количественно определена с помощью qPCR на РНК, очищенной из образцов ткани. Экспрессия белка CFTR могут быть определена путем измерения иммунных ответов на белок CFTR. В некоторых вариантах осуществления измеряют антитело IgG против белка CFTR с помощью ферментного иммуносорбентного анализа в собранных образцах сыворотки. В некоторых вариантах осуществления оценивают CFTR-специфические Т-клеточные ответы с использованием собранных моноклеарных клеток периферической крови. В некоторых вариантах осуществления измеряют Т-клеточные ответы против CFTR с помощью иммуноферментного спот-анализа с использованием человеческого интерферона- γ , как описано Calcedo et al. (Calcedo et al., *Hum Gene Ther Clin Dev.* (2013) 24:108-15). Качественная оценка белка CFTR также может быть выполнена с помощью анализа вестерн-блоттинга. Активность белка CFTR может быть измерена с помощью активности хлоридного канала CFTR в клетках приемлемой ткани. Фиксируют стабильный потенциал со средним значением 10-секундного интервала оценки после перфузии раствора. Активность CFTR оценивают по изменению разности потенциалов после перфузии изопроterenолом, не содержащим хлорида. Различные другие способы известны в уровне техники и могут быть использованы для определения экспрессии или активности мРНК CFTR и белка CFTR.

Терапевтическая эффективность

[0173] В соответствии с настоящим изобретением мРНК CFTR доставляют нуждающемуся в лечении пациенту с CF при терапевтически эффективной дозе и интервале введения в течение периода лечения, достаточного для улучшения, стабилизации или уменьшения одного или более симптомов кистозного фиброза по сравнению с контролем. Термины «лечить» или «лечение», используемые в контексте кистозного фиброза в настоящем документе, относятся к облегчению одного или более симптомов, связанных с кистозным фиброзом, предупреждению или отсрочке появления одного или более симптомов кистозного фиброза и/или уменьшению тяжести или частоты одного или более симптомов кистозного фиброза.

[0174] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет или превышает приблизительно 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 24 мг, 26 мг, 28 мг, 30 мг, 32 мг, 34 мг, 36 мг, 38 мг или 40 мг на дозу или ее эквивалент. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет или меньше приблизительно 50 мг, 48 мг, 46 мг, 44 мг, 42 мг, 40 мг, 38 мг, 36 мг, 34 мг, 32 мг, 30 мг, 28 мг, 26 мг, 24 мг, 22 мг, 20 мг, 18 мг, 16 мг, 14 мг, 12 мг, 10 мг, 8 мг, 6 мг или 4 мг на дозу или ее эквивалент. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет приблизительно 2–50 мг, 4–45 мг, 4–40 мг, 6–40 мг, 6–38 мг, 6–36 мг, 6–34 мг, 6–32 мг, 6–30 мг, 6–28 мг, 6–26 мг, 6–24 мг, 6–22 мг, 6–20 мг, 6–18 мг, 6–16 мг, 8–50 мг, 8–45 мг, 8–40 мг, 8–38 мг, 8–36 мг, 8–34 мг, 8–32 мг, 8–30 мг, 8–28 мг, 8–26 мг, 8–24 мг, 8–22 мг или 8–20 мг на дозу или ее эквивалент.

[0175] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу мРНК CFTR вводят ежедневно, два раза в неделю, еженедельно, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, ежемесячно, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца.

[0176] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу мРНК CFTR вводят на протяжении периода по меньшей мере двух недель, трех недель, четырех недель, месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет или 10 лет.

[0177] Как правило, терапевтический эффект введения мРНК CFTR на пациента с кистозным фиброзом измеряют по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой тяжесть одного или более симптомов у одного и того же пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль указывает на исторический эталонный уровень одного или более симптомов у пациентов с CF. В некоторых вариантах осуществления контроль указывает на нормальный уровень способности, физических условий или биомаркера, соответствующих одному или более измеряемым симптомам.

[0178] В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью балла по респираторному домену пересмотренного опросника кистозного фиброза (CFQ-R). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью значения ионов хлорида в потовой жидкости. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью индекса массы тела и/или масса тела. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют по появлению или тяжести легочного обострения.

[0179] В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью минутного объема, частоты дыхательных движений и/или дыхательного объема. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением в отношении дыхательной системы определяют путем выполнения спирометрии и оценки следующих параметров: объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, форсированная жизненная емкость (FVC): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, FEV₁/FVC: отношение и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, и/или форсированный поток выдоха за половину среднего FVC (FEF_{25-75%}): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента. В некоторых вариантах осуществления параметры могут быть нормализованы с использованием уравнений прогнозирования ERS Глобальной инициативы по оценке функции легких (GLI). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с

настоящим изобретением в отношении дыхательной система определяют с помощью рентгенографии грудной клетки.

[0180] В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к изменению балла респираторного домена CFQ-R на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, на по меньшей мере 8, на по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14 или по меньшей мере 15 пунктов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к изменению балла респираторного домена CFQ-R на по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% по сравнению с контролем.

[0181] В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к облегчению, предупреждению или задержке проявления легочного обострения. Как используется в настоящем документе, легочное обострения относится к одному или более из следующих синусно-пульмональных признаков/симптомов: изменение мокроты, новое или усиленное кровохарканье, усиленный кашель, повышенная одышка, недомогание/усталость/вялость, температура $>38^{\circ}\text{C}$ ($\sim 100,4^{\circ}\text{F}$), анорексия/потеря массы, боль/болезненность в синусах, изменения выделений синусов, изменение результатов физического обследования грудной клетки, снижение функции легких и рентгенологический признак легочной инфекции.

[0182] В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к предупреждению или уменьшению воспаления, связанного с легочным обострением. Например, введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к снижению экспрессии маркеров воспаления и/или поражения легких, в том числе без ограничения С-реактивного белка, количества белых клеток, интерлейкина-8, комплексов нейтрофильная эластаза альфа 1-антипротеаза и матричные металлопротеины, в крови или сыворотке по сравнению с контролем, что указывает на соответствующий уровень соответствующих маркеров у пациента с CF без лечения. В качестве дополнения или альтернативы, введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к уменьшению концентрации в мокроте биоактивных липидных медиаторов, таких как цистеиниллейкотриены и

простагландины-E2, или количеств клеток в мокроте по сравнению с контролем, что указывает на соответствующий уровень соответствующих маркеров у пациента с CF без лечения.

[0183] В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к увеличению массы на по меньшей мере 1 фунт, по меньшей мере 2 фунта, по меньшей мере 3 фунта, по меньшей мере 4 фунта, по меньшей мере 5 фунтов, по меньшей мере 6 фунтов, по меньшей мере 7 фунтов, на по меньшей мере 8 фунтов, на по меньшей мере 9 фунтов, по меньшей мере 10 фунтов, по меньшей мере 11 фунтов, по меньшей мере 12 фунтов, по меньшей мере 13 фунтов, по меньшей мере 14 фунтов или по меньшей мере 15 фунтов по сравнению с массой тела до лечения.

[0184] В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более потенцирующими средствами и/или корректирующими средствами CFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более потенцирующими средствами CFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более корректирующими средствами CFTR. Соответствующие потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR включают в себя ивакафтор (товарный знак Kalydeco), лумакафтор (в комбинации с ивакафтором, продаваемый под товарным знаком Orkambi) или комбинацию ивакафтора и лумакафтора. Дополнительные соответствующие корректирующие средства включают в себя тезакафтор, VX-659 и VX-445. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более другими видами лечения CF, такими как гормональными заместительными терапевтическими средствами, заместительной терапией гормона щитовидной железы, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и рецептурным дронабинолом (MARINOL) в ходе лечения.

[0185] В некоторых вариантах осуществления потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR и/или другие виды лечения кистозного фиброза могут быть введены до введения, одновременно с введением или после введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением. Например, потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR и/или другие виды лечения кистозного фиброза могут быть введены в пределах 1 часа или дольше, в пределах 2 часов или дольше, в пределах 4 часов или дольше, в пределах 6 часов или дольше, в пределах 8 часов или дольше, в

пределах 10 часов или дольше, в пределах 12 часов или дольше, в пределах 18 часов или дольше, в пределах 24 часов или дольше, в пределах 36 часов или дольше, в пределах 48 часов или дольше, в пределах 72 часов или дольше, в пределах 1 недели или дольше, в пределах 2 недель или дольше, в пределах 3 недель или дольше или в пределах 1 месяца или дольше до или после введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

ПРИМЕРЫ

[0186] Хотя некоторые соединения, композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением были описаны конкретно согласно некоторым вариантам осуществления, следующие примеры служат исключительно для иллюстрации соединений в соответствии с настоящим изобретением и не предназначены для их ограничения.

Пример 1. Состав композиции мРНК/липосома

[0187] Кодон-оптимизированную человеческую матричную РНК регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR) синтезировали путем *in vitro* транскрипции из матрицы плазмидной ДНК, кодирующей ген, с последующим добавлением 5'-кэп-структуры (кэп 1) (Fechter, P.; Brownlee, G.G. «Recognition of mRNA cap structures by viral and cellular proteins» J. Gen. Virology 2005, 86, 1239-1249) и 3'-поли(А) хвоста длиной примерно 250 нуклеотидов, как определено гель-электрофорезом. мРНК, кодирующая белок CFTR, также включала в себя 5'- и 3'-нетранслируемые области (UTR).

[0188] Раствор на водной основе, содержащий иллюстративную мРНК, кодирующую белок CFTR, объединяли с липидным раствором на основе этанола, выделяли и диализовали в конечный состав, приемлемый для хранения при -80°C. На **фигуре 1** показана иллюстративная общая схема получения состава.

[0189] Липидный раствор содержал три липидных компонента с образованием липидных наночастиц. Все три биоразлагаемых компонента способствовали характеристикам конечного лекарственного продукта. Первым компонентом был ионизируемый липид - холестериновый сложный эфир имидазола (ICE). Это позволило получить положительно заряженную окружающую среду при низком pH, что способствует эффективной инкапсуляции отрицательно заряженной мРНК. Это может

также играть ключевую роль во взаимодействии с клеточной поверхностью для обеспечения клеточного поглощения. Вторым компонентом LNP был 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE). DOPE представляет собой цвиттерионный липид, который, как сообщается, обладает фузогенными свойствами для усиления поглощения и высвобождения лекарственной нагрузки. Конечный компонент был пегилированным (т. е. PEG-модифицированным) липидом, известным как 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K). Добавление данного пегилированного липида обеспечивало контроль над размером частиц и стабильностью наночастиц и могло обеспечивать улучшенные свойства проникновения через слизистую оболочку для облегчения поглощения. Номинальное отношение зарядов азота/фосфора (N/P) в LNP составляло 4, а диапазон среднего размера частиц для мРНК, инкапсулированной в LNP, составлял 40–60 нм.

Пример 2. Введение дозы композиции мРНК CFTR/липосома

[0190] В данных исследованиях оценивали композицию мРНК CFTR/липосома на модели крысы Sprague-Dawley. Никаких неблагоприятных воздействий на центральную нервную систему (CNS), сердечно-сосудистую (CV) систему или дыхание не наблюдали.

Оценки CNS

[0191] Нейроповеденческие оценки выполняли на 6 самцах/группа до введения дозы и в день 1 (через 4 и 24 часа после введения дозы). Измеряли и регистрировали температуру, влажность, уровень шума и освещенность в каждом помещении, чтобы гарантировать, что вариации окружающих условий были минимальными во время всех оценок. Не наблюдали влияния на нейроповедение, связанные с лечением загруженными мРНК hCFTR липосомами на основе ICE или контрольными липосомами на основе ICE со средой-носителем при ингаляционных дозах до 6,70 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE.

Оценки сердечно-сосудистой системы

[0192] Самцам крыс Sprague-Dawley ($n = 5$ /группа), которым предварительно имплантировали телеметрические устройства, вводили дозу путем исключительно назальной ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE в течение максимум 6 часов при целевых дозах 0 (0,9% солевого раствора в качестве контроля) или

0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE или контрольных липосом на основе ICE со средой-носителем (не содержащих мРНК LNP, суспендированных в растворе, содержащем 10% трегалозы) (достигнутые дозы 0, 0,86, 3,52, 6,02 или 0 мг/кг, соответственно). Для целевых доз в 0,7 и 3,75 мг/кг вводили воздух после окончания воздействия для получения эквивалента суммарного времени фиксации для всех доз. За каждым днем введения дозы следовал минимальный 7-дневный период вымывания. Всех животных возвращали в колонию после завершения всех оценок.

[0193] Телеметрические параметры включали в себя сердечно-сосудистые параметры (систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, пульсовое давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиографические параметры [PR, QRS, QT, QTc]), активность и температуру тела. Другими параметрами, оцениваемыми в ходе исследования, были жизнеспособность, клинические наблюдения и масса тела. Средние концентрации аэрозоля и оцениваемые суммарные доставленные дозы загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE и липосомы на основе ICE со средой-носителем (суммарный липид) кратко описаны в **таблице 3**.

Таблица 3. Средние концентрации аэрозоля загруженных мРНК hCFTR липосом и липосом и оцениваемые суммарные доставленные дозы

Концентрация аэрозоля загруженных мРНК hCFTR липосом (мкг/л)		Доставляемая доза загруженных мРНК hCFTR липосом (мг/кг)	
Обработка	Достигнутая	Длительность воздействия (минуты)	Средняя Достигнутая ^a
Контроль	0	360	0
Среда-носитель	0	360	0
Низкая	30,5	40	0,86
Срединная	23,7	210	3,52
Высокая	23,7	360	6,02

^a Общее среднее значение каждого отдельного животного для каждой группы обработки. Эта доза отражает общую доставленную дозу мРНК hCFTR.

[0194] В дополнение к этому исследованию на крысах, аналогичные оценки сердечно-сосудистой системы также проводили как исследования с повторными дозами на крысах и обезьянах. В этих исследованиях с повторными дозами не наблюдали никаких связанных с тестируемым изделием эффектов в отношении каких-либо параметров CV,

оцениваемых вплоть до самых высоких оцениваемых доз (6,7 мг/кг у крыс и 0,691 мг/кг у обезьян).

Оценки дыхательной системы

[0195] Эффекты в отношении дыхательной системы загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE оценивали как часть исследований однократной и повторной доз на крысах и обезьянах. После ингаляционного введения загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE крысам Sprague Dawley наблюдали увеличение минутного объема, а также частоты дыхательных движений и дыхательного объема во всех групп, получающих дозу до 6,4 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, а также 10% трегалозы в качестве контролей.

[0196] Никаких эффектов не наблюдали в отношении параметров дыхательной системы, в том числе частоты дыхательных движений, дыхательного объема и производного минутного объема, после ингаляционного введения загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE крысам Sprague-Dawley при повторных дозах до 6,7 мг/кг или обезьянам *Synomolgus* при однократных или повторных дозах до 0,85 мг/кг или 0,691 мг/кг соответственно.

[0197] Возникает минимальное токсикологическое опасение в отношении ICE, DOPE и DMG-PEG 2000 как компонентов композиции, разработанной для ингаляционного введения. В *in silico* оценки генотоксичности ICE, как предполагают, является отрицательным в отношении бактериальной мутагенности. Это согласуется с данными о негативной мутагенности/генотоксичности, которые доступны для имидазола и пропионовой кислоты, 2 компонентов фрагмента имидазолпропионовой кислоты ICE и для холестерина. DOPE представляет собой вариант глицерофосфолипида, фосфатидилэтаноламина, который является компонентом легочного сурфактанта. Ожидается, что разложение DOPE будет проходить по тому же пути, что и для других глицерофосфолипидов, с окончательным образованием этаноламина и олеиновой кислоты, которые присутствуют в кровообращении младенцев и взрослых. На основании информации о предполагаемых продуктах метаболического расщепления PEG 2000 и миристиновой кислоты предполагают, что DMG PEG 2000 будет иметь низкую токсичность. Возникает минимальное опасение о местной или системной токсичности на основании данных из исследований с PEG различных размеров, в то время как

миристиновая кислота является жирной кислотой, присутствующей у большинства животных и в растительных жирах и присутствующей в кровообращении младенцев и взрослых.

Пример 3. Фармакокинетические показатели

[0198] В исследовании данного примера крысам Sprague-Dawley или обезьянам вводили дозу в течение максимум 6 часов (для крыс) или в течение максимум 2 часов (для обезьян) путем ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE или липосом на основе ICE отдельно, а затем умерщвляли через 24 часа для измерения уровней hCFTR в различных тканях. Целевые дозы показаны в таблицах 4-6. Фактические измеряемые дозы составляли 420, 630 и 850 мкг/кг для загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, вводимых обезьянам (что соответствует целевым дозам в заголовке таблицы 4); 0,77, 4,05 и 6,70 мг/кг для загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, вводимых крысам (что соответствует целевым дозам в заголовке таблицы 5); и 0,77, 4,05 и 6,70 мг/кг для липосом на основе ICE, вводимых крысам (что соответствует целевым дозам в заголовке таблицы 6). Подробные результаты распределения в тканях представлены ниже в **таблицах 4, 5 и 6**.

Таблица 4. Средние концентрации мРНК hCFTR в тканях и крови обезьян через 24 часа после ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом

Ткань ^a	Самцы				Самки			
	Среденоситель	Целевая ингаляционная доза			Среденоситель	Целевая ингаляционная доза		
		500	750	1000		500	750	1000
		мкг/кг	мкг/кг	мкг/кг		мкг/кг	мкг/кг	мкг/кг
		г	г	г		г	г	г
Головной мозг	BQL	3,91	0,0968	BQL	BQL	2,05	0,110	1,18
Сердце	BQL	BQL	0,165	BQL	BQL	BQL	BQL	0,537
Почка	BQL	BQL	BQL	0,0523	BQL	BQL	BQL	0,231
Гортань	0,166	BQL	5,54	1,87	BQL	5,15	3,37	2,59
Печень	BQL	BQL	0,0670	1,27	BQL	0,917	0,147	8,48
Легкое (средняя)	0,110	208	67,2	82,1	0,426	819	1390	1880
Селезенка	BQL	0,420	BQL	BQL	BQL	BQL	0,307	1,85
Яичко	BQL	BQL	BQL	0,0912	--	--	--	--
Яичник	--	--	--	--	BQL	0,596	BQL	0,976
Трахея	BQL	0,176	0,993	1,65	0,0657	1,54	14,4	4,72
Трахеобронхиальный LN	BQL	30,9	0,284	70,3	BQL	0,147	468	5,28
Кровь	0,0501	BQL	0,0433	0,0120	0,0188	0,0035	0,385	0,0121
						1		

BLQ: ниже предела количественного определения.

^a Уровни в ткани выражены как 10^6 х копий/г, а уровни в крови - как 10^6 х копий/мл, для выражения уровней при сопоставимых массах, поскольку 1 мл крови ~1 г.

Таблица 5. Средние концентрации мРНК hCFTR в тканях и крови крыс через 24 часа после доз загруженных мРНК hCFTR липосом 0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг

Ткань	Самцы				Самки			
	Среда- носител ь	0,7 мг/к г	3,75 мг/кг	6,4 мг/кг	Среда- носител ь	0,7 мг/к г	3,75 мг/кг	6,4 мг/кг
Головной мозг	BLQ	BLQ	BLQ	55,4	BLQ	BLQ	BLQ	32,4
Сердце	BLQ	BLQ	BLQ	17,0	BLQ	BLQ	BLQ	41,1
Почка	BLQ	BLQ	BLQ	0,37	BLQ	BLQ	BLQ	0,95
Гортань	0,20	BLQ	BLQ	4178	BLQ	BLQ	BLQ	1410
Печень	NC	BLQ	BLQ	2,3	BLQ	BLQ	BLQ	9,75
Легкое	0,061	2057	5909	15613	BLQ	1361	3364	18000
			4	0			9	0
Носовая раковина	0,12	BLQ	BLQ	792	BLQ	BLQ	BLQ	1450
Селезенка	BLQ	BLQ	BLQ	3,8	BLQ	BLQ	BLQ	1,09
Яичко	0,08	BLQ	BLQ	9,5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Яичник	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6,99
Трахея	BLQ	BLQ	BLQ	2980	BLQ	BLQ	BLQ	787
Трахеобронхиальны й LN	BLQ	BLQ	BLQ	108	BLQ	BLQ	BLQ	1,48
Кровь	0,076	0,68	14,7	0,20	0,016	0,29	133	1,48

BLQ: ниже уровня количественного определения

Концентрации в тканях (копии х 106/г)/концентрации в крови (копии х 106/мл), с предположением, что 1 мл крови ≈ 1 г.

Таблица 6. Средние концентрации ICE в тканях (мкг/г) и крови (мкг/мл) крыс через 24 часа после ингаляционного введения дозы загруженных мРНК hCFTR липосом (дозы 0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг)

Ткань	Самцы				Самки			
	Среда- носитель	0,7 мг/кг	3,75 мг/кг	6,4 мг/кг	Среда- носитель	0,7 мг/кг	3,75 мг/кг	6,4 мг/кг
Головной мозг	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Сердце	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Почка	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Гортань	1,57	2,61	BLQ	1,57	BLQ	BLQ	BLQ	1,41
Печень	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Легкое	317	20,3	139	245	293	22,5	147	317
Носовая раковина	0,290	BLQ	BLQ	0,796	BLQ	BLQ	BLQ	0,724
Селезенка	NA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Яичко	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Яичник	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Трахея	6,27	BLQ	BLQ	3,65	BLQ	BLQ	BLQ	2,40	
Трахеобронхиальный LN	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
Кровь	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	

BLQ: ниже уровня количественного определения

Концентрации в тканях (копии $\times 106/\text{г}$)/концентрации в крови (копии $\times 106/\text{мл}$), с предположением, что 1 мл крови ≈ 1 г.

[0199] Эти данные показывают высокий уровень мРНК в ткани легкого и связанных с ними проблем дыхательных путей, таких как гортань, трахея, трахеобронхиальные лимфатические узлы и носовые раковины, с более низкими или фоновыми уровнями в сердце, головном мозге, печени, почке, селезенке, яичке и яичнике, особенно при более низких дозах введения, при этом самая высокая доза демонстрирует распределение мРНК hCFTR по различным тканям. Уровни в легких были высокими и зависимыми от дозы как у крыс, так и у NHP, при этом самые высокие уровни наблюдали при 6,4 мг/кг у крыс.

[0200] Кинетика клиренса мРНК в легких эффективно измеряли у крыс, поскольку можно было использовать большее количество умерщвленных крыс, чем обезьян. На **фигуре 2** показан однокомпонентный экспоненциальный спад с периодом полужизни примерно 2–3 дня. Для NHP были доступны только две точки данных (**фигура 3**), и эти данные, по-видимому, согласуются с данными на крысах с учетом различий в дозе.

[0201] Как показано в **таблице 5**, уровни мРНК в легком зависели от дозы относительно линейным образом. Измерения ткани легкого, выполненные после 28-дневного периода восстановления в конце 29-дневного исследования, показывали снижение воздействия в примерно 100 раз, подобно тому, что наблюдали через 28 дней после исследования однократной дозы.

[0202] Также изучали токсикокинетику липосом ICE. Не наблюдали измеримые уровни липосом ICE в цельной крови. Однако наблюдали измеримые и зависящие от дозы уровни липосом ICE в ткани легкого у крыс (**таблица 6**).

Пример 4. *In vitro* активность hCFTR в человеческих бронхиальных эпителиальных клетках

[0203] Этот пример иллюстрирует исследование, при котором мРНК hCFTR трансфицировали в культивируемые человеческие бронхиальные эпителиальные клетки, после чего белок, экспрессируемый из трансфицированной мРНК hCFTR, обеспечивал значительное усиление транспорта хлоридов через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток по сравнению с буфером, демонстрируя тем самым функциональную эффективность трансфицированных мРНК. Изменения в транспорте хлорида через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток измеряли по кратковременному току выходной цепи в аппарате фиксации потенциала Уссинга для эпителиальных клеток (то есть в камере Уссинга). В частности, с использованием установленной процедуры для камеры Уссинга (Charles River Laboratories) мРНК hCFTR, инкапсулированную в липосому, содержащую ICE, DOPE и PEG-модифицированный липид, инкубировали в течение 2 или 4 часов на апикальной (слизистой), или базолатеральной (серозной) сторонах, или на обеих сторонах человеческих бронхиальных эпителиальных клетках. Также включали холостой буфер в качестве контроля, например, для оценки транспорта хлорида эндогенным CFTR в клетках. Затем измеряли индуцированную форсколином активность хлоридного канала с использованием анализа с камерой Уссинга. После измерения изменения тока как показателя транспорта хлорида через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток в образцы добавляли ингибитор CFTR, чтобы показать, что изменение тока было связано с активностью CFTR.

[0204] Как показано на **фигуре 4**, по сравнению с контрольной группой (А. холостой буфер) обработка апикальной (слизистой) эпителиальной поверхности в течение 2 или 4 часов (образцы В и Е, соответственно), а также апикальной и базолатеральной (серозной) эпителиальных поверхностей в течение 2 часов (образец С) с помощью мРНК hCFTR обеспечивала значительное усиление активности хлоридного канала. Кроме того, хлоридную активность во всех группах ингибировали ингибитором-172 CFTR. Результаты данного исследования показывают, что мРНК hCFTR, доставленная в липосоме в человеческие бронхиальные эпителиальные клетки, продуцирует в этих клетках активный белок CFTR. Это также показывает, что активный белок CFTR, продуцируемый мРНК hCFTR, обеспечивал значительно усиленный транспорт хлоридов по сравнению с эндогенным белком CFTR через клеточные мембраны трансфицированных человеческих бронхиальных эпителиальных клеток.

Пример 5. Распределение hCFTR после однократной дозы композиции мРНК CO-hCFTR/липосома у приматов

[0205] В исследовании данного примера отличных от человека приматов (NHP) обрабатывали однократным аэрозольным воздействием композиции мРНК CO-hCFTR/липосома. Как показано на **фигуре 5**, иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание поперечных срезов легкого демонстрирует зависимое от дозы повышение интенсивности для положительного выявления белка hCFTR. Кроме того, при выявлении и количественном определении мРНК hCFTR в тканях от NHP, выявляли широкое распространение в легких у обезьян, при этом уровни CO-hCFTR были на порядки выше (в >200 раз) по сравнению с эндогенным CFTR (**фигура 6**). Кроме того, легкие обезьян, которые были целевыми органами, получали >90% дозы CO-CFTR, что поступали в дыхательные пути, по сравнению с другими тканями дыхательных путей, которые тестировали (**фигура 7**).

Пример 6. Лечение субъектов с кистозным фиброзом композицией мРНК CO-hCFTR/липосома

[0206] Исследование данного примера разрабатывали для оценки композиции мРНК CO-CFTR/липосома у пациентов с кистозным фиброзом.

[0207] Композицию мРНК CO-hCFTR/липосома (композицию CO-hCFTR) вводили путем распыления субъектам с кистозным фиброзом. Композицию CO-hCFTR вводили дозой на основании содержания в ней мРНК CO-hCFTR. Будет использоваться небулайзер для введения композиции CO-hCFTR путем распыления при скорости потока приблизительно 0,3 мл/минута. Композицию CO-hCFTR будут вводить субъектам при следующих 3 уровнях дозы: 8,0, 16,0 или 24,0 мг мРНК CO-hCFTR (уровни номинальной дозы) либо один раз, либо один раз в неделю на протяжении пяти недель. Другим субъектам будут вводить дозу плацебо-контроля.

[0208] Чтобы получать лечение с введением композиции CO-hCFTR, у пациентов будет подтвержденный диагноз CF, определяемый по всем следующим признакам: значение ионов хлорида в потовой жидкости ≥ 60 ммоль/л с помощью количественного поликарпинового ионтофорезного теста (задокументировано в медицинской записи субъекта), подтвержденная вызывающая заболевание мутация CFTR (генотип подтвержден при скрининговом визите) и хроническое синусно-пульмональное

заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающий на заболевание CF; клинически стабильное заболевание CF, например, $FEV_1 \geq 50\%$ и $\leq 90\%$ прогнозируемой нормы для возраста, пола и роста при скрининге, насыщение кислородом в состоянии покоя $\geq 92\%$ в комнатном воздухе (пульсовая оксиметрия), а также индекс массы тела $\geq 17,5 \text{ кг/м}^2$ и масса $\geq 40 \text{ кг}$. Субъекты, получающие комбинированное лекарственное средство лумакафтор/ивакафтор (ORKAMBI), будут оставаться на нем на протяжении всего исследования, предпочтительно при стабильной дозе.

[0209] Процедуры и тесты, которые будут проводиться как для скрининга субъектов, так и во время исследования для оценки биологической активности композиции мРНК СО-CFTR/липосома, включают в себя показатели жизнедеятельности, пульсовую оксиметрию, физическое обследование, спирометрию, клинические лабораторные тесты (химический состав сыворотки, гематологию, коагуляцию, анализ мочи, СРБ), ECG, рентгенографию грудной клетки, пересмотренный опросник кистозного фиброза (CFQ-R), тест на беременность по сыворотке крови, отчет об АЕ и сопутствующих медицинских препаратах, измерение массы, забор образцов крови для анализов мРНК СО-hCFTR и ICE и забор образцов крови для анализов иммунного ответа. Некоторые субъекты также будут проходить бронхоскопию.

[0210] Бронхиальной эпителиальные клетки, полученные во время бронхоскопий, будут подготовлены для количественного определения экзогенной мРНК СО-hCFTR и эндогенной мРНК CFTR с помощью qPCR, а также для качественной оценки белка CFTR с помощью анализа вестернблоттинга.

[0211] Кроме того, во время бронхоскопии будут проводиться измерения более низкой разности потенциалов дыхательных путей для оценки активности хлоридного канала CFTR в бронхиальном эпителии. Измерения разности потенциалов будут выполнены на выходе из язычка левого легкого, как описано Dransfield et al. (Dransfield et al., Chest. (2013) 144:498-506). Будет фиксироваться стабильный потенциал со средним значением 10-секундного интервала оценки после перфузии каждого раствора. Активность CFTR будут оценивать по изменению разности потенциалов после перфузии изопроterenолом, не содержащим хлорида.

[0212] Пересмотренный опросник кистозного фиброза (CFQ-R; версия для подростков и взрослых [пациентов в возрасте 14 лет и старше]) будет заполняться субъектами для достижения как исходного балла, так и баллов в ходе исследования для сравнения. Результаты респираторного домена CFQ-R будут представлять первостепенный интерес; определяли, что минимальное изменение по сравнению с исходным уровнем, представляющее клинически значимое улучшение в респираторном домене, составляет ≥ 4 (Quittner et al., *Chest*. (2009) 135:1610-8).

Пример 7. Совместная локализация CFTR с мембранным белком в бронхиальных клетках верхних дыхательных путей

[0213] Данный пример демонстрирует экспрессию белка CFTR в различных тканях легкого, в том числе в бронхиальном эпителии верхних дыхательных путей, бронхиальном эпителии нижних дыхательных путей и альвеолярной ткани, после ингаляционного введения мРНК CFTR, составленной в липидной наночастице. Данный пример дополнительно демонстрирует посредством совместной локализации с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO-1, который обнаружен в клеточной мембране, что белок CFTR, экспрессируемый из введенной мРНК CFTR, локализуется в клеточной мембране ткани легкого, в том числе в эпителиальных клетках легкого, таких как бронхиальные эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и бронхиальные эпителиальные клетки нижних дыхательных путей, а также в клеточных мембранах альвеолярных клеток.

[0214] *Протокол исследования совместной локализации:* Способ исследования иммуногистохимии и совместной локализации, описанный в этом параграфе, является общим для примеров 7, 8 и 9. Легочная доставка мРНК CFTR у приматов сопровождалась иммуногистохимией для выявления экспрессии белка и совместной локализации в мембране бронхиальных клеток верхних дыхательных путей и эпителиальных клеток нижних дыхательных путей и глубоких альвеолярных клеток легкого. Приматов в данном исследовании группировали в пять категорий и им вводили следующее: (1) контроль, трегалоза 10%; (2) контроль, LNP среда-носитель; (3) низкая доза CO-hCFTR, 500 мкг/кг, (4) средняя доза CO-hCFTR, 750 мкг/кг, (5) высокая доза CO-hCFTR, 1000 мкг/кг. Состав мРНК-LNP или контроля (без мРНК) вводили ежедневно. Следовательно, животных подвергали в течение 60 минут аэрозольной композиции (группа 3, низкая доза, 500 мкг/кг), в течение 90 минут аэрозолю (группа 4, средняя доза,

750 мкг/кг) или в течение 120 минут аэрозолю (группа 5, высокая доза), как описано в таблице 4. В конце исследования животных умерщвляли и собирали ткани для иммуногистохимии с целью выявления экспрессии и локализации человеческого белка CFTR в легких. Для иммуногистохимического выявления кодон-оптимизированного человеческого белка CFTR срезы легкого инкубировали на протяжении ночи при 4°C с разбавлением 1:250 каждого из мышинового моноклонального антитела против CFTR (MAB 25031, R & D Systems) и антитела кролика против ZO1 (Ab214228, Abcam) или с антителом против CFTR отдельно и антителом против ZO1 отдельно. После инкубации на протяжении ночи срезы блокировали первым блокирующим средством, содержащим перекись водорода, инкубировали с вторичным антителом (антителом против мышинового DyLight 594 для антитела против CFTR и антителом против DyLight 488 кролика) с последующим вторым блокированием в растворе, содержащем 3% конскую сыворотку и 3% BSA, и подвергали конфокальной микроскопии на предмет совместной локализации. DyLight 594 испускает красный сигнал, а DyLight 488 испускает зеленый, и при совместной локализации двух сигналов (и, следовательно, белков, с которыми связывается каждый) оптическое слияние дает желтый сигнал.

[0215] Как показано на фигуре 8A, 8B и 8C, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессируется в верхних дыхательных путях в бронхиальных эпителиальных клетках. В иллюстративном исследовании белок, полученный из мРНК CFTR, проявлял зависимость от дозы экспрессию и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембране бронхиальных эпителиальных клеток верхних дыхательных путей. На фигуре 8A представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 8B представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток животного, которое получало мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 8C представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток животного, которое получало мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и

окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Как показано на фигуре, экспрессия CFTR была зависимой от дозы, то есть иммуноокрашивающий сигнал был сильнее при более высокой дозе (фигура 8С, левое изображение), чем при низкой дозе (фигура 8В, левое изображение). Также, как видно из позиционирования сигналов CFTR и ZO1, CFTR и ZO1 экспрессируются в клеточной мембране эпителиальных клеток. Два белка совместно локализовались, давая усиленный сигнал, который был желтым при визуальном наблюдении (фигура 8В и 8С, правое изображение). Никакого красного сигнала, соответствующего CFTR, не наблюдали на фигуре 8А, что указывает на специфичность окрашивания. Также слитый оптический сигнал не был усиленным и монохроматическим для сигнала ZO-1 отдельно.

Пример 8. Совместная локализация CFTR с мембранным белком в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей

[0216] Для успешного терапевтического эффекта вводимая мРНК CFTR подлежала доставке в нижнюю часть легкого. Как показано на фигуре 9А, 9В и 9С, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессировался в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей. Белок, полученный из мРНК CFTR, проявлял зависимость от дозы экспрессию и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембране эпителиальных клеток нижних дыхательных путей. На фигуре 9А показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 9В показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 9С показаны типичные микроскопические изображения среза ткани нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Интенсивность экспрессии CFTR была выше при высокой дозе (фигура 9С, левое изображение) по сравнению с низкой дозой (фигура 9В, левое изображение). Слитое изображение на фигуре 9С было желтым, что указывает на то, что

белка совместно локализованы, тогда как на фигуре 9А не было сигнала для CFTR (слева), как и ожидали в контроле.

Пример 9. Экспрессия полученного из мРНК CFTR белка в альвеолярной части легкого

[0217] мРНК CFTR успешно поглощалась альвеолярными клетками в глубокой части легкого. Как показано на фигуре 10А, 10В и 10С, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессировался в мембранах альвеолярных клеток и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембранах альвеолярных клеток. На фигуре 10А показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 10В показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фигуре 10С показаны типичные микроскопические изображения среза ткани нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Интенсивность экспрессии CFTR была выше при высокой дозе (фигура 10С, левое изображение) по сравнению с низкой дозой (фигура 10В, левое изображение). Слитое изображение на фигуре 10С было желтым, что указывает на то, что белки совместно локализованы, тогда как на фигуре 10А не было сигнала для CFTR (слева), как и ожидали в контроле.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0218] Специалисты в данной области техники поймут или смогут обеспечить с использованием не более чем рутинных экспериментов множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в настоящем документе. Объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения

приведенным выше описанием, а скорее устанавливается следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кистозного фиброза (CF), предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR),

где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1,

где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл, и

где стадия введения предусматривает ингаляцию.

2. Способ по п. 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл.

3. Способ по п. 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл.

4. Способ по п. 1, где концентрация мРНК находится в диапазоне от 0,4 мг/мл до 0,8 мг/мл.

5. Способ по п. 1, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию распыляют перед ингаляцией.
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию хранят в виде замороженной стерильной суспензии до введения.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию хранят в одноразовом флаконе до введения.
13. Способ по п. 12, где одноразовый флакон содержит менее 5,0 мл композиции.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где дозировка мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 8 мг до 24 мг.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 5'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 4.
16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 3'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, инкапсулирована в наночастицу.
18. Способ по п. 17, где наночастица представляет собой липосому.
19. Способ по п. 18, где липосома содержит один или более катионных липидов, один или более неcatiонных липидов и один или более PEG-модифицированных липидов.
20. Способ по п. 18, где липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов.
21. Способ по п. 20, где один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина.

22. Способ по любому из пп. 18–21, где липосома имеет размер менее приблизительно 100 нм.
23. Способ по п. 22, где липосома имеет размер, находящийся в диапазоне от 40 нм до 60 нм.
24. Способ по п. 20, где не более трех отличающихся липидных компонентов представляют собой катионный липид, некатионный липид и PEG-модифицированный липид.
25. Способ по любому из пп. 20–24, где липосома содержит холестеринсодержащий сложный эфир имидазола (ICE), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE) и 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K).
26. Способ по п. 25, где ICE и DOPE присутствуют в молярном соотношении $>1:1$.
27. Способ по п. 25, где ICE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>10:1$.
28. Способ по п. 25, где DOPE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>5:1$.
29. Способ по п. 13, где одноразовый флакон содержит от 3,0 до 4,0 мл композиции.
30. Способ по п. 29, где одноразовый флакон содержит 3,2 мл композиции.
31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 90%, или на по меньшей мере 91%, или на по меньшей мере 92%, или на по меньшей мере 93%, или на по меньшей мере 94%, или на по меньшей мере 95%, или на по меньшей мере 96%, или на по меньшей мере 97%, или на по меньшей мере 98%, или на по меньшей мере 99%, или на 100% идентичную по отношению к любой из от SEQ ID NO: 6 до SEQ ID NO: 27.
32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическую композицию хранят в форме лиофилизированного сухого порошка.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме является стабильной в замороженном состоянии в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 10 лет без потери фармакологической или биологической активности мРНК, кодирующей белок CFTR.
34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическую композицию в лиофилизированной форме дополнительно восстанавливают в водном растворе перед введением.
35. Способ по п. 34, где водный раствор представляет собой очищенную воду.
36. Фармацевтическая композиция, содержащая липидную наночастицу, где липидная наночастица содержит мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), и один или более лиопротекторов, выбранных из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, декстрана и инулина.
37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица имеет размер менее приблизительно 100 нм.
38. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица имеет размер, находящийся в диапазоне от 40 нм до 60 нм.
39. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица содержит C12-200, DOTAP (1,2-диолеил-3-триметиламмония пропан), DODAP (1,2-диолеил-3-диметиламмония пропан), DOTMA (1,2-ди-О-октадеценил-3-триметиламмония пропан), DlinDMA, DLin-KC2-DMA, HGT4003 или ICE ((3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат).
40. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица содержит катионный липид, при этом катионным липидом является ICE.
41. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица содержит один или более PEG-модифицированных липидов.

42. Фармацевтическая композиция по п. 36, где липидная наночастица содержит холестериновый сложный эфир имидазола (ICE), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE) и 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K).
43. Фармацевтическая композиция по п. 42, где ICE и DOPE присутствуют в молярном соотношении $>1:1$.
44. Фармацевтическая композиция по п. 42, где ICE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>10:1$.
45. Фармацевтическая композиция по п. 42, где DOPE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>5:1$.
46. Лиофилизированный состав, содержащий композицию по любому из пп. 36–45.
47. Способ обработки бронхиальных эпителиальных клеток верхних дыхательных путей примата, предусматривающий стадию введения примату посредством ингаляции распыляемой фармацевтической композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), инкапсулированную в липидную наночастицу.
48. Способ обработки бронхиальных эпителиальных клеток нижних дыхательных путей примата, предусматривающий стадию введения примату посредством ингаляции распыляемой фармацевтической композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), инкапсулированную в липидную наночастицу.
49. Способ обработки альвеолярных клеток примата, предусматривающий стадию введения примату посредством ингаляции распыляемой фармацевтической композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), инкапсулированную в липидную наночастицу.

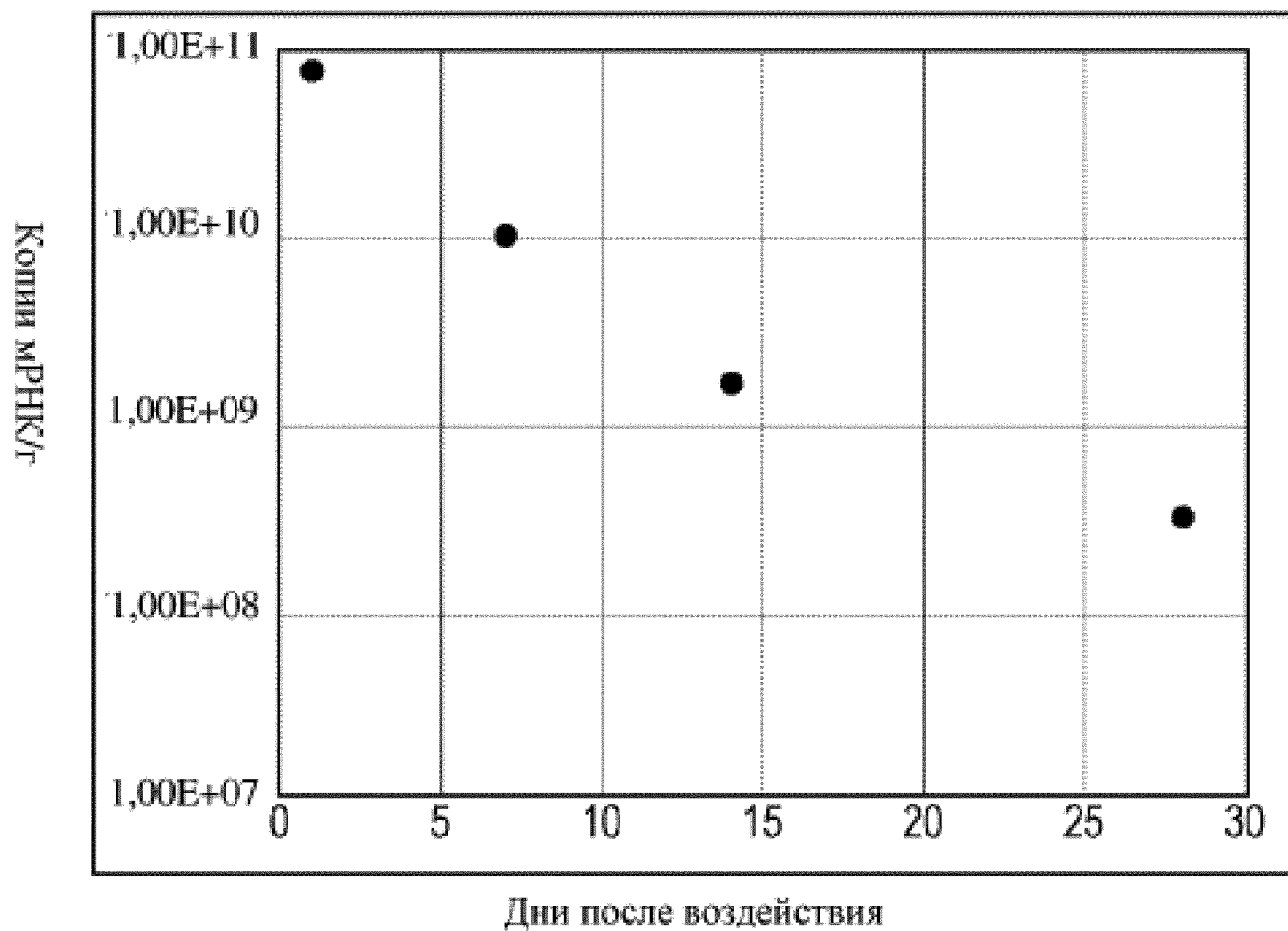
CC(C)CC(C)C1C(C)CC2C(C1)C(C)C3C2C(=C(C=C3)C(=O)OCC=C)C*NCCOP(=O)(O)CCOC(=O)CCCCCCCCC/C=C\CCCCCCCCC(=O)OCCCCCCCCC/C=C\CCCCCCCC
$$\text{-(CH}_2\text{-O)}_x\text{-[CH}_2\text{(C(=O)OC(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOCH}_2\text{)]}$$

Липидный раствор

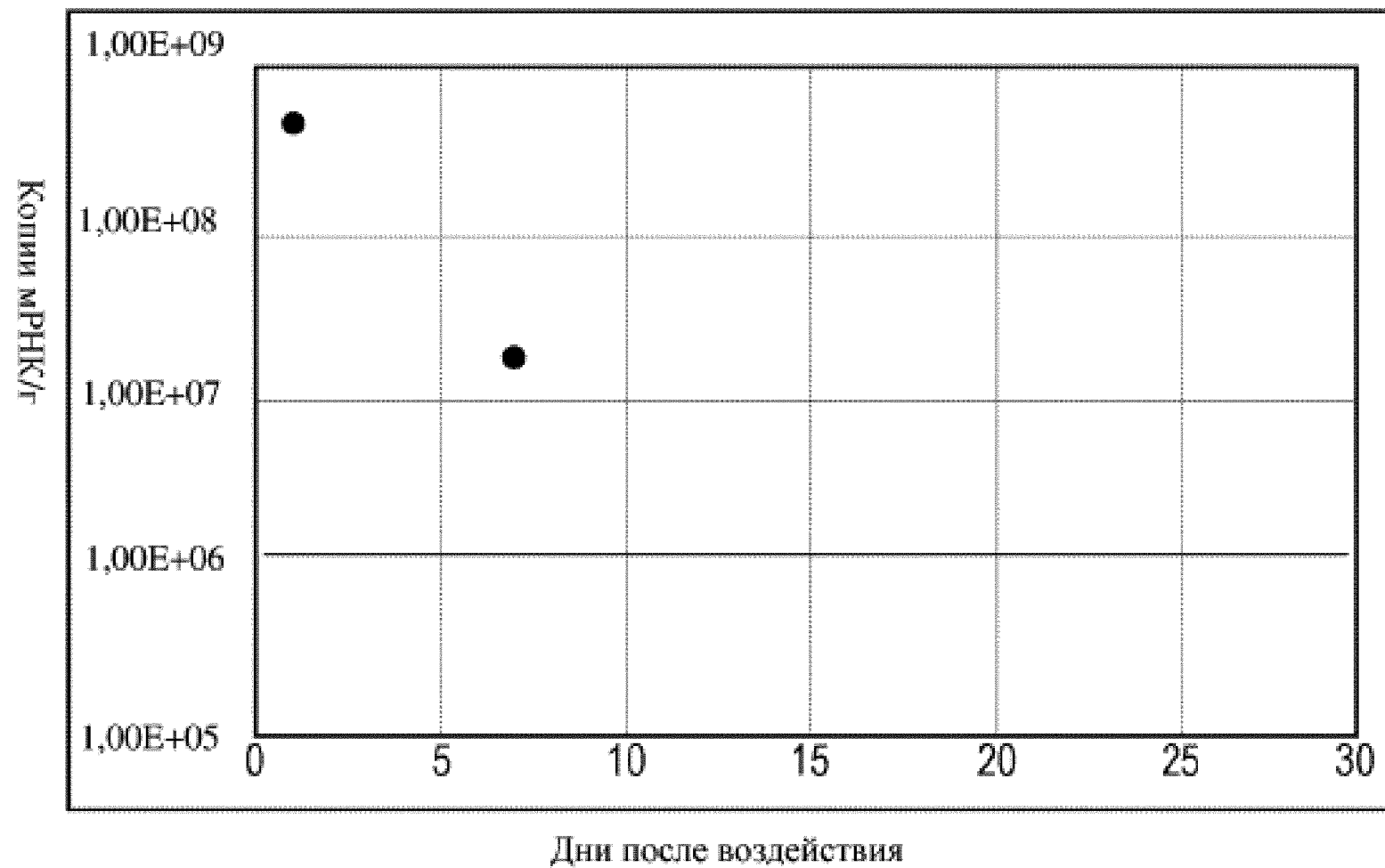


Частицы <100 нм (липид)

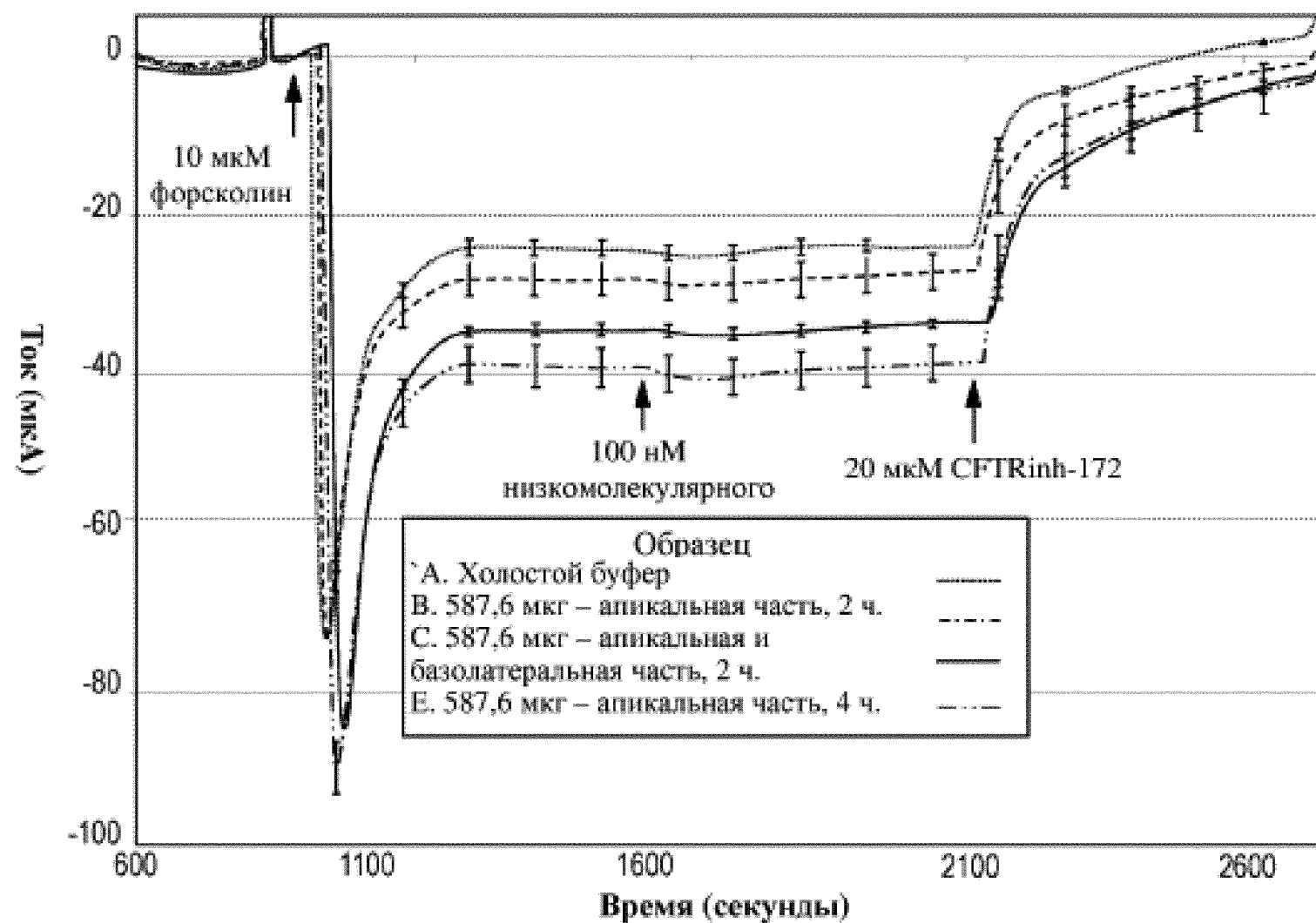
ФИГ. 1



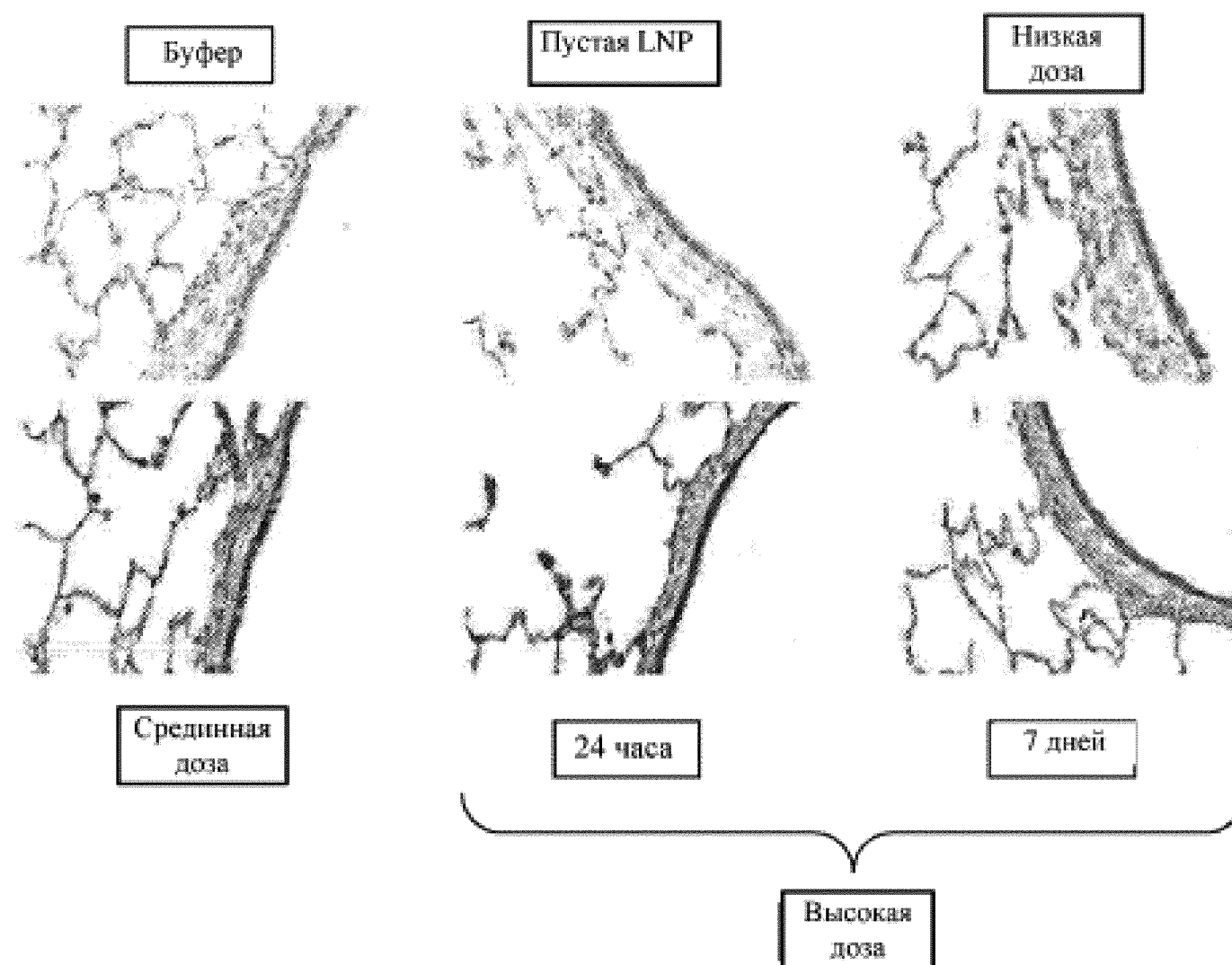
Фиг. 2



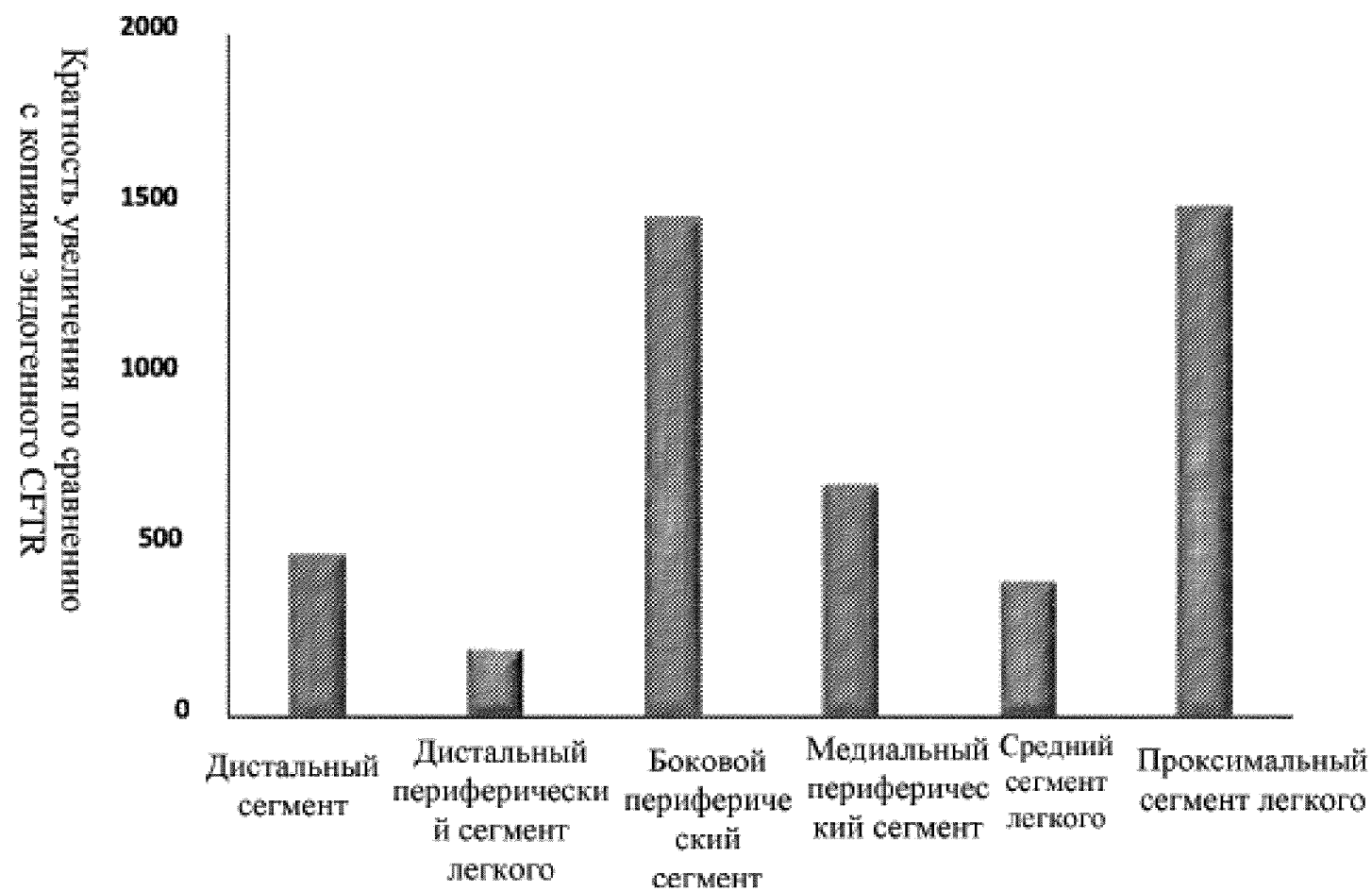
Фиг. 3



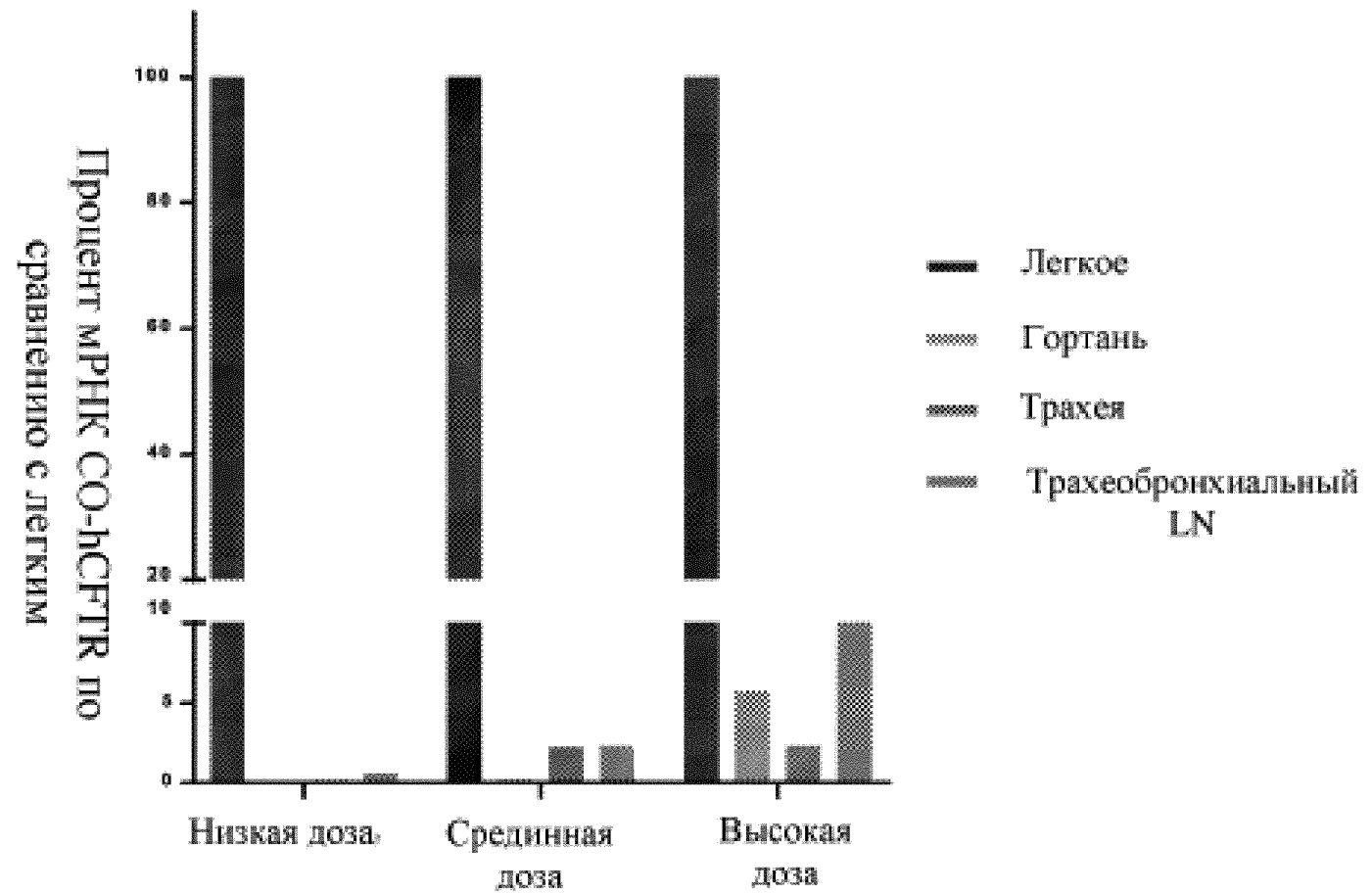
Фиг. 4



ФИГ. 5

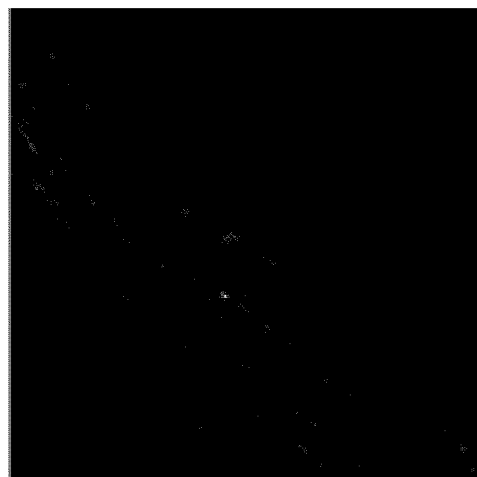


Фиг. 6

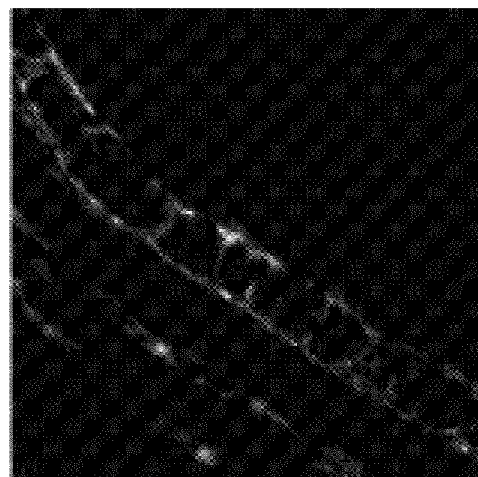


Фиг. 7

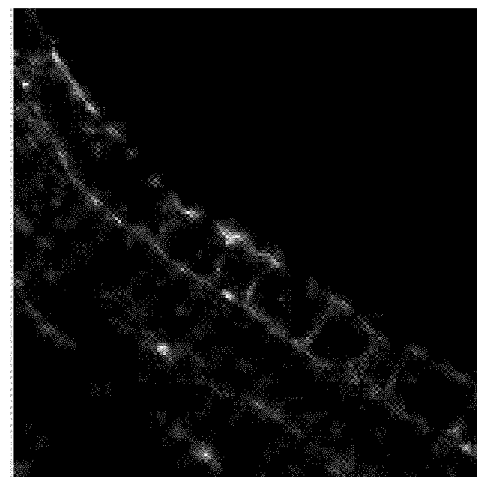
Бронхиальные эпителиальные
клетки верхних дыхательных путей
Группа 1, 10% трегалоза



CFTR



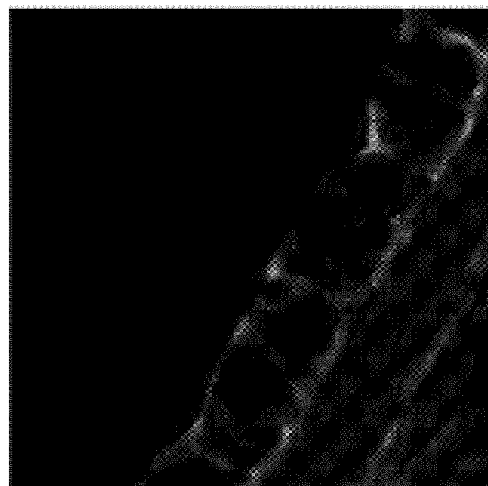
ZO1



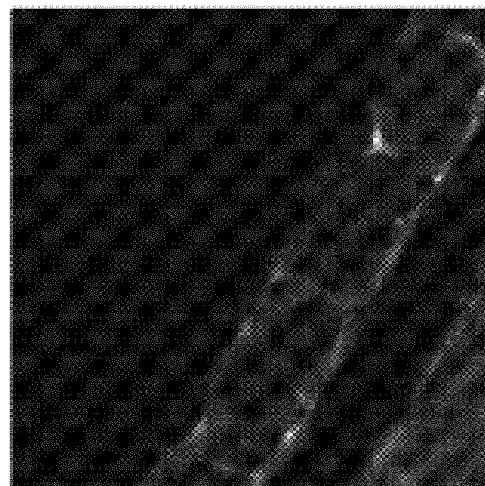
Слитое

Фиг. 8А

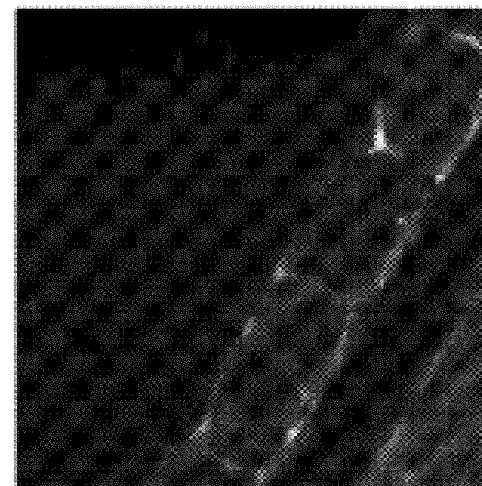
Бронхиальные эпителиальные
клетки верхних дыхательных путей
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут



CFTR



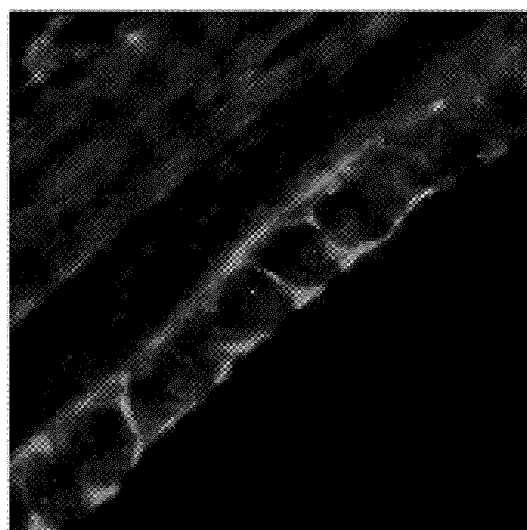
ZO1



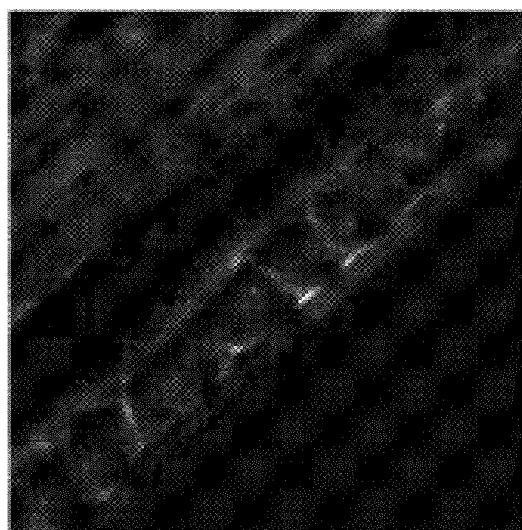
Слитое

Фиг. 8В

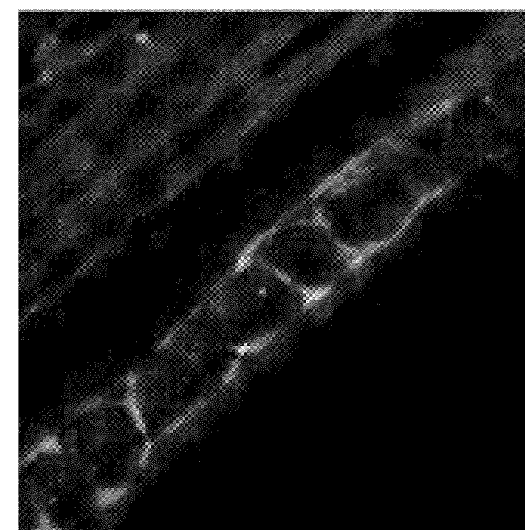
Бронхиальные эпителиальные клетки
верхних дыхательных путей
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут



CFTR



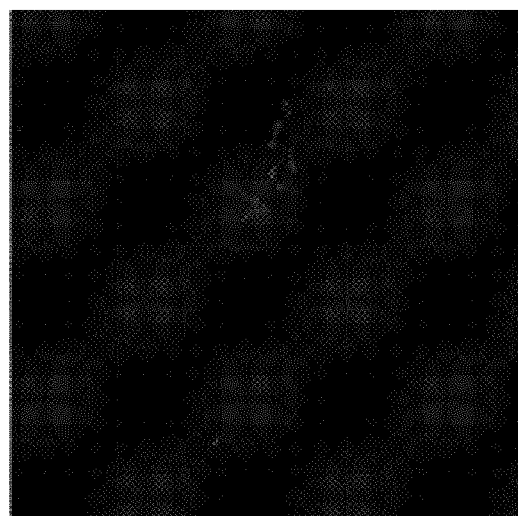
ZO1



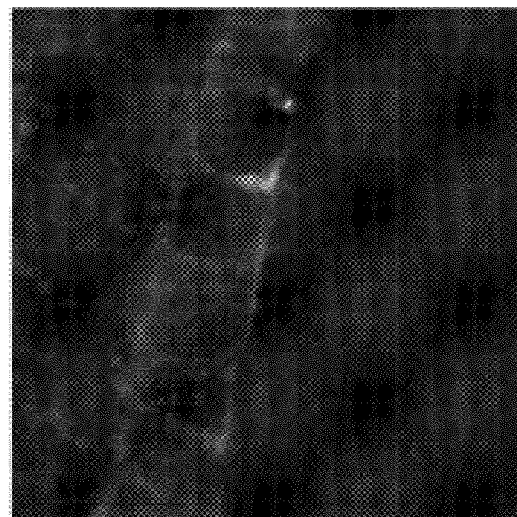
Слитое

Фиг. 8С

Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 1, 10% трегалоза



CFTR



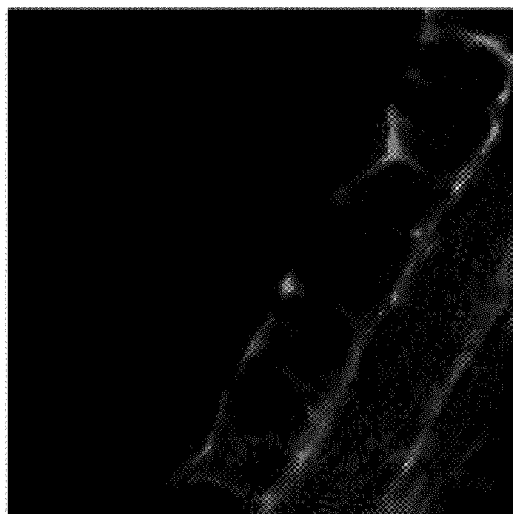
ZO1



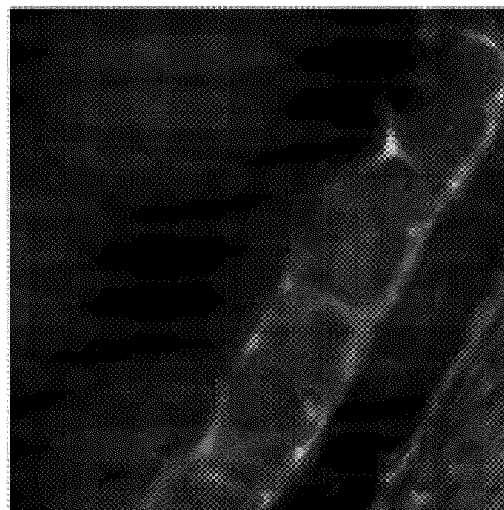
Слитое

Фиг. 9А

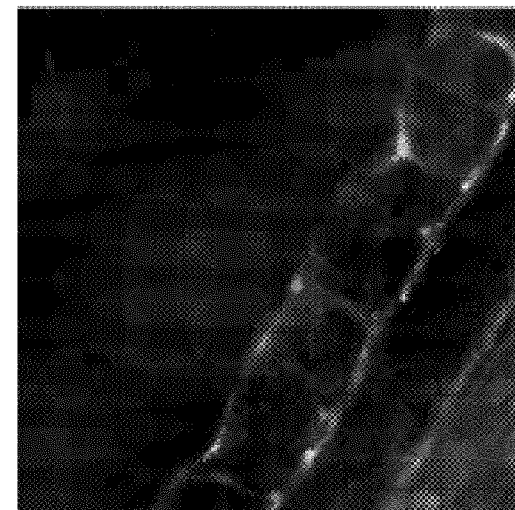
Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут



CFTR



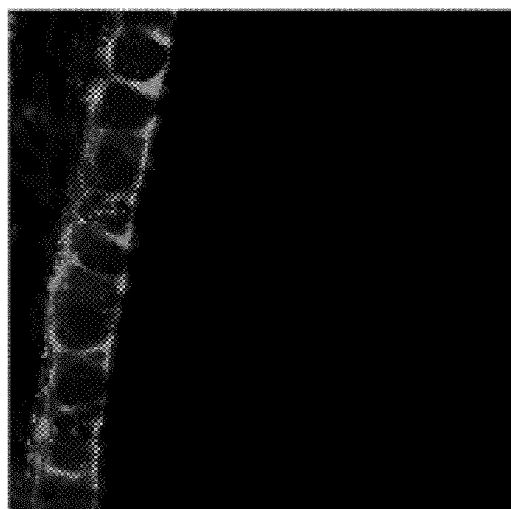
ZO1



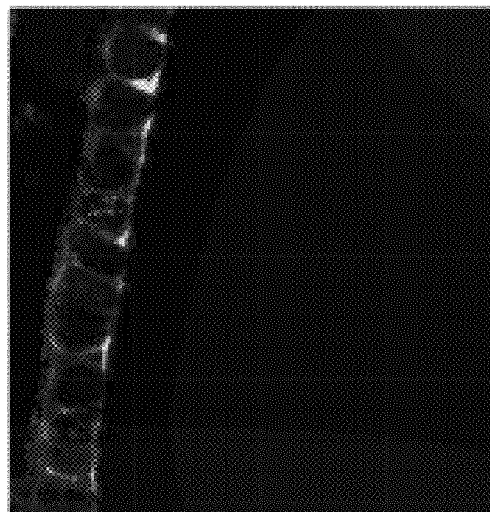
Слитое

Фиг. 9В

Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут



CFTR



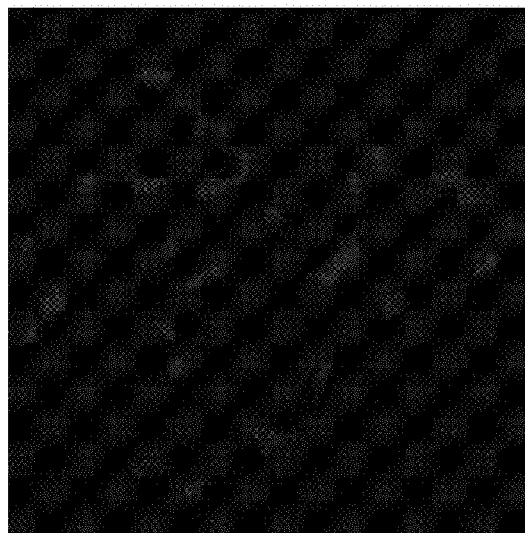
ZO1



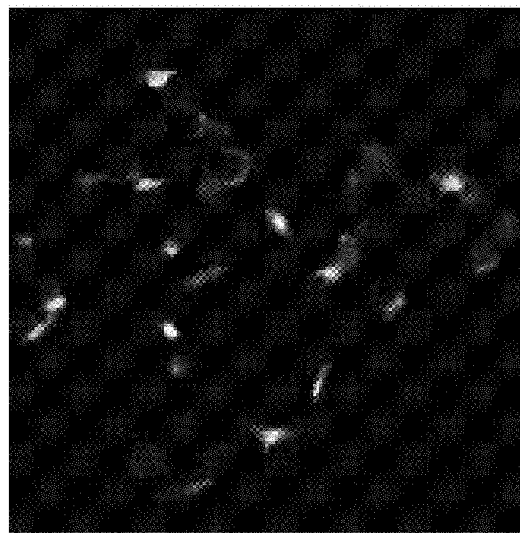
Слитое

Фиг. 9С

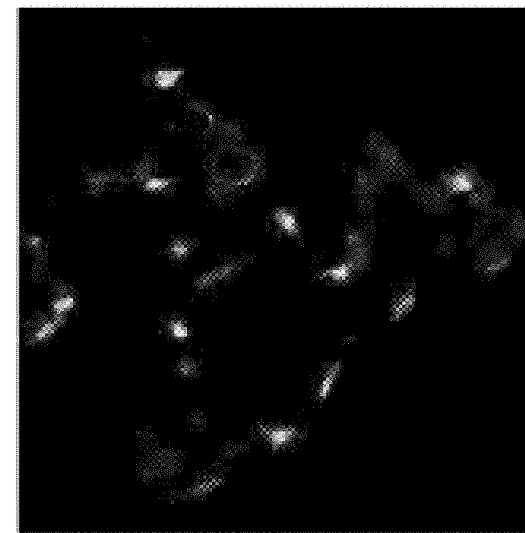
Альвеолярная область
Группа 1, 10% трегалоза
Альвеолярных область
Группа 1, 10% трегалоза



CFTR



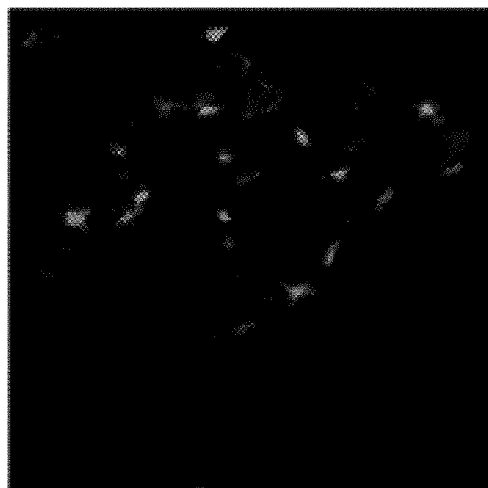
ZO1



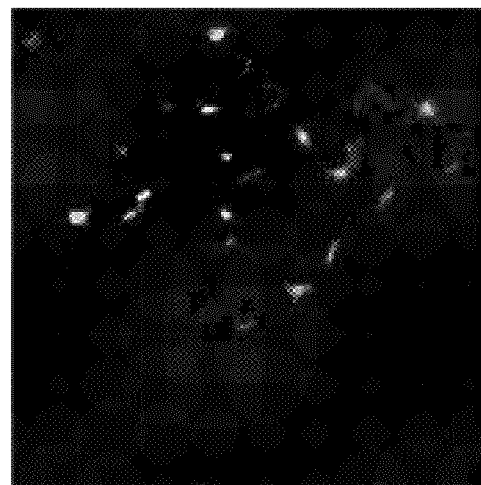
Слитое

Фиг. 10А

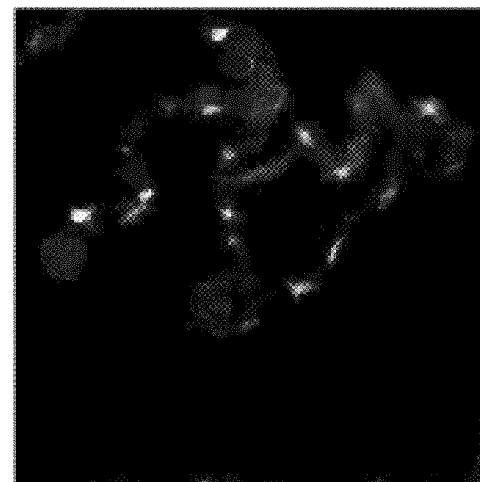
Альвеолярная область
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут



CFTR



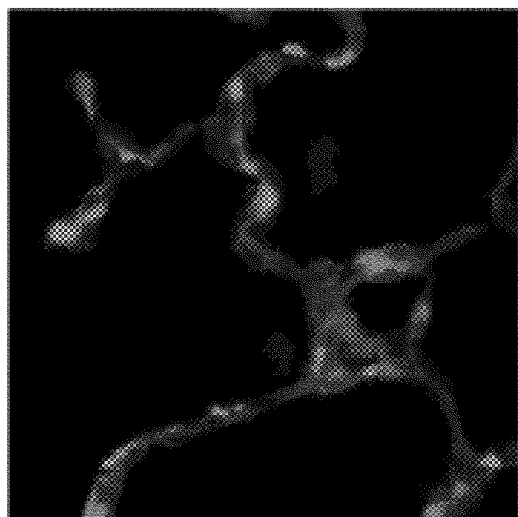
ZO1



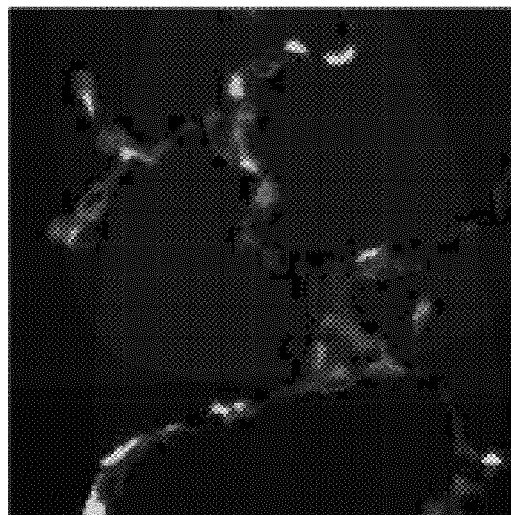
Слитое

Фиг. 10В

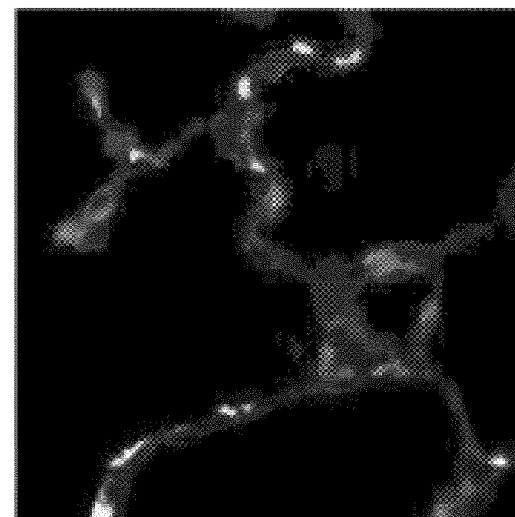
Альвеолярная область
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут



CFTR



ZO1



Слитое

Фиг. 10С