(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092748 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.19

(22) Дата подачи заявки
2019.05.21

(51) Int. Cl. ***A61K 48/00*** (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ APOL1

(31) **62/674,865**
(32) **2018.05.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/033244**
(87) **WO 2019/226611 2019.11.28**

(71) Заявитель:
АЙОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Фрейер Сьюзан М. (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящих вариантах осуществления предусмотрены способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии APOL1, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1.

202092748 A1

202092748 A1

МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ APOL1

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронной форме. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием 200779-WO-PCT-SeqListingUpdated.txt, созданного 20 мая 2019 г., размер которого составляет 465 килобайтов. Информация из перечня последовательностей в электронной форме включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии APOL1 (аполипопротеина L, 1), и в некоторых случаях, снижения количества белка APOL1 в клетке или у животного, что может быть применимым для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1.

Предпосылки изобретения

Терминальная стадия болезни почек (ESKD) поражает более полумиллиона человек в Соединенных Штатах. В США вероятность того, что у индивидуумов африканского происхождения разовьется ESKD, примерно в два раза выше, чем у пациентов с другим этническим происхождением (McClellan W. et al. Am. J. Kidney Dis. 1988. 12: 285-290; Cowie CC. et al. N. Engl. J. Med. 1989. 321: 1074-1079). Для подавляющего большинства заболеваний почек не существует специфических видов терапии. Было обнаружено, что антигипертензивные и противовоспалительные средства лечения замедляют прогрессирование и снижают выраженность симптомов у некоторых пациентов в случае некоторых типов хронической болезни почек (CKD), но они не приводят ни к разрешению заболевания, ни к полному прекращению прогрессирования заболевания.

Новые данные дали основания для предположения о наличии взаимосвязи между существованием двух общих вариантов (G1 и G2) в последнем экзоне APOL1 среди пациентов африканского происхождения и повышенным риском развития CKD (Kao WH et al. Nat. Genet. 2008. 40: 1185-1192; Lipkowitz MS et al. Kidney Int. 2013. 83: 114-120; Genovese G. et al. Science. 2010. 329: 841-845; Tzur et al. Hum Genet. 2010; Kopp et al. J Am Soc Nephrol. 2011). В исследовании 2013 г. варианты риска G1 и G2 в APOL1 ассоциировали с более высокими показателями ESKD и прогрессированием CKD, которые

наблюдались у пациентов африканского происхождения по сравнению с группами с другим этническим происхождением, независимо от статуса диабета (Parsa A et al. N. Engl. J. Med. 2013. 369: 2183-2196). Примерно 50% субъектов африканского происхождения несут один аллель риска в *APOL1*, в то время как примерно 13% субъектов африканского происхождения (~ пять миллионов человек) несут два аллеля риска в *APOL1*, у значительной части которых разовьется APOL1-ассоциированная CKD. . Исследования субъектов африканского происхождения с двумя аллелями риска *APOL1* продемонстрировали повышенное отношение шансов развития многих форм заболевания почек, включая без ограничения фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) (OR = 10,5), ESKD, обусловленную гипертензией (OR = 7,3), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN) (OR = 29), серповидноклеточную нефропатию (OR = 3,4) и волчаночную мембранозную нефропатию (OR = 5,4) (Genovese et al. Science, 2010; Tzur et al. Hum Genet. 2010; Kopp et al. J Am Soc Nephrol. 2011).

Краткое описание изобретения

В определенных вариантах осуществления, представленных в данном документе, представлены соединения и способы снижения количества или активности mRNA APOL1, а в определенных вариантах осуществления – снижения количества белка APOL1 в клетке или у животного. В определенных вариантах осуществления у животного имеется APOL1-ассоциированная нефропатия, включая, например, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, нефропатию, ассоциированную с гипертензией, и другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой CKD. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой артерионефросклероз. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой волчаночный нефрит. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой CKD, связанную с гипертензией. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой терминальную стадию заболевания почек (ESRD). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой ВИЧ-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой серповидноклеточную нефропатию. В

определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой волчаночную мембранозную нефропатию.

Определенные варианты осуществления, представленные в данном документе, направлены на эффективные и переносимые соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии APOL1, которые могут быть полезны для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений или замедления прогрессирования APOL1-ассоциированной нефропатии. Определенные варианты осуществления, предусматриваемые в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые являются более эффективными или имеют большее терапевтическое значение, чем публично раскрытые соединения.

Подробное описание

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и нижеследующее подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявляемые варианты осуществления. В данном документе применение формы единственного числа включает форму множественного числа, если специально не указано иное. В данном документе применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Более того, применение термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включен", не является ограничивающим.

Применяемые в данном документе заголовки разделов служат только в организационных целях и не должны пониматься как ограничивающие описываемый объект. Все документы или части документов, процитированные в настоящей заявке, включая без ограничения патенты, патентные заявки, статьи, книги, научные труды и записи эталонных последовательностей в GenBank и NCBI, настоящим явно включены посредством ссылки на части документа, обсуждаемые в данном документе, а также во всей их полноте.

Понятно, что последовательность, приведенная под каждым из SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от какой-либо модификации сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. В силу этого соединения, определенные под SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или несколько модификаций сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Соединения, описанные номером ION/ISIS, указывают на комбинацию последовательности нуклеиновых оснований, химической модификации и мотива.

Определения

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения.

"2'-дезоксинуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-H(H)-фуранозильный сахарный компонент, обнаруживаемый во встречающихся в природе дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеиновое основание или может содержать нуклеиновое основание РНК (урацил).

"2'-О-метоксиэтил" (также 2'-MOE) относится к а 2'-$O(CH_2)_2$-OCH_3 вместо 2'-OH группы рибозильного кольца. 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар является модифицированным сахаром.

"2'-MOE-нуклеозид" (также 2'-О-метоксиэтилнуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-MOE-модифицированный сахарный компонент.

"2'-замещенный нуклеозид" или "2-модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный или 2'-модифицированный сахарный компонент. Как используется в данном документе "2'-замещенный" или "2-модифицированный" применительно к сахарному компоненту означает, что сахарный компонент содержит по меньшей мере одну 2'-замещающую группу, отличную от H или OH.

"3'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным нуклеотиду конкретного соединения, наиболее близкому к 3'-концу.

"5'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным нуклеотиду конкретного соединения, наиболее близкому к 5'-концу.

"5'-метилцитозин" означает цитозин с присоединенной в 5'-положении метильной группой.

"Приблизительно" означает в пределах ± 10% от значения. Например, если указано, что "соединения осуществляли подавление APOL1 на по меньшей мере приблизительно 70%", подразумевается, что уровни APOL1 подавляются на величину в диапазоне от 60% до 80%.

"Введение" или "осуществление введения" относится к путям введения индивидууму соединения или композиции, предусматриваемых в данном документе, для выполнения их предполагаемой функции. Пример пути введения, который можно применять, включает без ограничения парентеральное введение, такое как подкожная, внутривенная или внутримышечная инъекция или инфузия.

"Вводили одновременно" или "совместное введение" означает введение двух или более соединений любым способом, при котором у пациента проявляются

фармакологические эффекты обоих. Для одновременного введения не требуется, чтобы оба соединения вводились в одной фармацевтической композиции, в одной и той же лекарственной форме, посредством одного и того же пути введения или в одно и то же время. Эффекты обоих соединений не обязательно проявляются в одно и то же время. Эффекты должны перекрываться только в течение определенного периода времени и не обязательно должны иметь одинаковую длительность. Одновременное введение или совместное введение охватывает параллельное или последовательное введение.

"Уменьшение интенсивности" относится к улучшению или ослаблению по меньшей мере одного проявления, признака или симптома ассоциированного заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления уменьшение интенсивности включает задержку или замедление прогрессирования или снижение степени тяжести одного или нескольких проявлений состояния или заболевания. Прогрессирование или степень тяжести проявлений может определяться с помощью субъективных или объективных показателей, которые известны специалистам в данной области.

"Животное" относится к человеку или отличному от человека животному, в том числе без ограничения мышам, крысам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям и отличным от человека приматам, в том числе без ограничения нечеловекообразным обезьянам и шимпанзе.

"Антисмысловая активность" означает любую поддающуюся обнаружению и/или измерению активность, связанную с гибридизацией антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени или уровнями белка-мишени в отсутствие антисмыслового соединения для мишени.

"Антисмысловое соединение" означает соединение, содержащее олигонуклеотид и необязательно один или несколько дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа. Примеры антисмысловых соединений включают однонитевые и двухнитевые соединения, такие как олигонуклеотиды, рибозимы, siRNA, shRNA, ssRNA и соединения, активность которых зависит от степени занятости активных центров.

"Антисмысловое подавление" означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного

нуклеиновой кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени в отсутствие антисмыслового соединения.

"Антисмысловые механизмы" представляют собой все такие механизмы, предполагающие гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, где результатом или эффектом гибридизации является либо разрушение мишени, либо занятие мишени с сопутствующей блокировкой клеточного механизма, предполагающего, например, транскрипцию или сплайсинг.

"Антисмысловой олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени или ее области или сегменту. В определенных вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид способен к специфической гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью или ее областью или сегментом.

"APOL1" означает любую нуклеиновую кислоту или белок APOL1. "Нуклеиновая кислота APOL1" означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую APOL1. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота APOL1 включает последовательность ДНК, кодирующую APOL1, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей APOL1 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую APOL1. "mRNA APOL1" означает mRNA, кодирующую белок APOL1. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре.

"Специфический ингибитор APOL1" относится к любому средству, способному к специфическому подавлению экспрессии или активности РНК APOL1 и/или белка APOL1 на молекулярном уровне. Например, специфические ингибиторы APOL1 включают нуклеиновые кислоты (в том числе антисмысловые соединения), пептиды, антитела, малые молекулы и другие средства, способные к подавлению экспрессии РНК APOL1 и/или белка APOL1.

"Бициклический нуклеозид" или "BNA" означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный компонент. "Бициклический сахар" или "бициклический сахарный компонент" означает модифицированный сахарный компонент, содержащий два кольца, где второе кольцо образовано с помощью мостика, соединяющего два атома в первом кольце, за счет чего обеспечивается образование бициклической структуры. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного компонента представляет собой фуранозильный компонент. В определенных вариантах

осуществления бициклический сахарный компонент не содержит фуранозильный компонент.

"Разветвляющаяся группа" означает группу атомов с по меньшей мере 3 положениями, которые могут образовать ковалентные связи с по меньшей мере 3 группами. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа обеспечивает несколько реакционноспособных сайтов для присоединения связанных лигандов к олигонуклеотиду с помощью конъюгирующего линкера и/или расщепляемого компонента.

"Нацеливающий на клетку компонент" означает конъюгированную группу или фрагмент конъюгированной группы, которые способны связываться с клеткой конкретного типа или с клетками конкретных типов.

"cEt" или "конформационно ограниченный этилом" означает бициклический рибозильный сахарный компонент, где второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4'-атом углерода и 2'-атом углерода, при этом мостик имеет формулу: 4'-CH(CH_3)-O-2' и при этом метильная группа мостика находится в *S*-конфигурации.

"cEt-нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий cEt-модифицированный сахарный компонент.

"Химическая модификация" в соединении описывает замещения или изменения в результате химической реакции любой из структурных единиц в соединении по сравнению с исходным состоянием такой структурной единицы. "Модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, независимо имеющий модифицированный сахарный компонент и/или модифицированное нуклеиновое основание. "Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеиновое основание.

"Химически отличная область" относится к области соединения, которая некоторым образом химически отличается от другой области того же самого соединения. Например, область с 2'-O-метоксиэтилнуклеотидами химически отличается от области с нуклеотидами без 2'-O-метоксиэтильных модификаций.

"Химерные антисмысловые соединения" означают антисмысловые соединения, которые имеют по меньшей мере 2 химически отличные области, при этом на каждое положение приходится несколько субъединиц.

"Расщепляемая связь" означает любую химическую связь, которая может быть разорвана. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из

амидной, полиамидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обоих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной, дисульфидной или пептидной.

"Расщепляемый компонент" означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки, животного или человека.

"Комплементарный" применительно к олигонуклеотиду означает, что последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (^{m}C) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. В отличие от этого, "полностью комплементарные" или "на 100% комплементарные" применительно к олигонуклеотидам означает, что такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

"Конъюгированная группа" означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгированные группы содержат конъюгируемый компонент и конъюгирующий линкер, который присоединяет конъюгируемый компонент к олигонуклеотиду.

"Конъюгирующий линкер" означает группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет конъюгируемый компонент с олигонуклеотидом.

"Конъюгируемый компонент" означает группу атомов, которую присоединяют к олигонуклеотиду посредством конъюгирующего линкера.

"Смежный" применительно к олигонуклеотиду относится к нуклеозидам, нуклеиновым основаниям, сахарным компонентам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, "смежные нуклеиновые основания" означают нуклеиновые основания, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

"Конструирование" или "сконструированный для" относится к способу конструирования соединения, которое специфически гибридизируется с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

"Разбавитель" означает ингредиент в композиции, который не обладает фармакологической активностью, но является фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель в композиции для инъекции может быть жидкостью, например физиологическим раствором.

"Модифицированные разными способами" означает химические модификации или химические заместители, которые отличаются друг от друга, включая отсутствие модификаций. Так, например, МОЕ-нуклеозид и немодифицированный нуклеозид ДНК являются "модифицированными разными способами", даже несмотря на то, что нуклеозид ДНК является немодифицированным. Аналогичным образом, ДНК и РНК являются "модифицированными разными способами", даже несмотря на то, что оба они представляют собой встречающиеся в природе немодифицированные нуклеозиды. Нуклеозиды, которые являются одинаковыми, но содержат различные нуклеиновые основания, не являются модифицированными разными способами. Например, нуклеозид, содержащий 2'-ОМе-модифицированный сахар и немодифицированное адениновое нуклеиновое основание, и нуклеозид, содержащий 2'-ОМе-модифицированный сахар и немодифицированное тиминовое нуклеиновое основание, не являются модифицированными разными способами.

"Доза" означает определенное количество соединения или фармацевтического средства, предоставляемое за одно введение или в определенный период времени. В определенных вариантах осуществления доза может быть введена в виде двух или более болюсов, таблеток или инъекций. Например, в определенных вариантах осуществления, если необходимо подкожное введение, для необходимой дозы может потребоваться объем, который трудно вместит в одну инъекцию. В таких вариантах осуществления для достижения необходимой дозы можно применять две или более инъекции. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить двумя или более инъекциями для уменьшения реакции в месте инъекции у индивидуума. В других вариантах осуществления соединение или фармацевтическое средство вводят путем инфузии в течение длительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть указаны в виде количества фармацевтического средства в час, день, неделю или месяц.

"Схема введения доз" представляет собой комбинацию доз, разработанную для достижения одного или нескольких необходимых эффектов.

"Двухнитевое антисмысловое соединение" означает антисмысловое соединение, содержащее два олигомерных соединения, которые являются комплементарными друг другу и формируют дуплекс, и где одно из двух указанных олигомерных соединений содержит олигонуклеотид.

"Эффективное количество" означает количество соединения, достаточное для достижения необходимого физиологического результата у индивидуума, нуждающегося в соединении. Эффективное количество может варьироваться для индивидуумов в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, подлежащего лечению, таксономической группы индивидуумов, подлежащих лечению, состава композиции, оценки медицинского состояния индивидуума, а также других учитываемых факторов.

"Эффективность" означает способность обеспечивать желаемый эффект.

"Экспрессия" включает все функции, посредством которых закодированная в гене информация преобразуется в присутствующие и функционирующие в клетке структуры. Такие структуры включают без ограничения продукты транскрипции и трансляции.

"Гэпмер" означает олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую несколько нуклеозидов, которые способствуют расщеплению под действием РНКазы Н, расположенную между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, где нуклеозиды, образующие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, образующих внешние области. Внутренняя область может называться "гэпом", а внешние области могут называться "флангами".

"Гибридизация" означает отжиг олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Без ограничения конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей, которое может представлять собой образование водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия между комплементарными нуклеиновыми основаниями. В определенных вариантах осуществления комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают без ограничения антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных вариантах осуществления комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают без ограничения олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-мишень.

"Непосредственно примыкающий" означает, что между непосредственно примыкающими элементами одного типа отсутствуют промежуточные элементы

(например, между непосредственно примыкающими нуклеиновыми основаниями отсутствуют промежуточные нуклеиновые основания).

"Индивидуум" означает человека или отличного от человека животного, выбранного для лечения или терапии.

"Подавление экспрессии или активности" обозначает снижение или блокировку экспрессии или активности относительно экспрессии или активности в необработанном или контрольном образце и не обязательно указывает на полное устранение экспрессии или активности.

"Межнуклеозидная связь" означает группу или связь, которые образуют ковалентную связь между примыкающими друг к другу нуклеозидами в олигонуклеотиде. "Модифицированная межнуклеозидная связь" означает любую межнуклеозидную связь, отличную от встречающейся в природе фосфатной межнуклеозидной связи. Нефосфатные связи называются в данном документе модифицированными межнуклеозидными связями.

"Удлиненные олигонуклеотиды" представляют собой олигонуклеотиды, которые содержат один или несколько дополнительных нуклеозидов по сравнению с олигонуклеотидом, раскрытым в данном документе, например, исходным олигонуклеотидом.

"Связанные нуклеозиды" означают примыкающие друг к другу нуклеозиды, связанные между собой межнуклеозидной связью.

"Линкерный нуклеозид" означает нуклеозид, который связывает олигонуклеотид с конъюгируемым компонентом. Линкерные нуклеозиды расположены в конъюгирующем линкере соединения. Линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидного фрагмента соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

"Несовпадающее" или "некомплементарное" означает нуклеиновое основание первого олигонуклеотида, которое не является комплементарным соответствующему нуклеотидному основанию второго олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты-мишени при выравнивании первого и второго олигонуклеотидов. Например, нуклеиновые основания, в том числе без ограничения универсальные нуклеиновые основания инозин и гипоксантин, способны гибридизироваться с по меньшей мере одним нуклеиновым основанием, но тем не менее являются несовпадающими или некомплементарными относительно нуклеинового основания, с которым они гибридизируются. В качестве другого примера, нуклеиновое основание первого олигонуклеотида, которое не способно гибридизироваться с соответствующим нуклеиновым основанием второго олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты-мишени, при выравнивании первого и второго

олигонуклеотидов является несовпадающим или некомплементарным нуклеиновым основанием.

"Модулирование" относится к изменению или корректировке признака в клетке, ткани, органе или организме. Например, модулирование РНК APOL1 может означать увеличение или уменьшение уровня РНК APOL1 и/или белка APOL1 в клетке, ткани, органе или организме. "Модулятор" осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, соединение для APOL1 может представлять собой модулятор, который обеспечивает уменьшение количества РНК APOL1 и/или белка APOL1 в клетке, ткани, органе или организме.

"MOE" означает метоксиэтил.

"Мономер" относится к одной структурной единице олигомера. Мономеры включают без ограничения нуклеозиды и нуклеотиды.

"Мотив" означает характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

"Природные" или "встречающиеся в природе" средства обнаруживаются в природе.

"Небициклический модифицированный сахар" или "небициклический модифицированный сахарный компонент" означает модифицированный сахарный компонент, который содержит модификацию, такую как заместитель, который не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

"Нуклеиновая кислота" относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает без ограничения рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), однонитевые нуклеиновые кислоты и двухнитевые нуклеиновые кислоты.

"Нуклеиновое основание" означает гетероциклический компонент, способный к спариванию с основанием другой нуклеиновой кислоты. Как используется в данном документе, "встречающееся в природе нуклеиновое основание" представляет собой аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) и гуанин (G). "Модифицированное нуклеиновое основание" представляет собой встречающееся в природе нуклеиновое основание, которое является химически модифицированным. "Универсальное основание" или "универсальное нуклеиновое основание" представляет собой нуклеиновое основание, отличное от встречающегося в природе нуклеинового основания и модифицированного нуклеинового основания и способное к спариванию с любым нуклеиновым основанием.

"Последовательность нуклеиновых оснований" означает порядок расположения смежных нуклеиновых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде независимо от какого-либо сахара или межнуклеозидной связи.

"Нуклеозид" означает соединение, содержащее нуклеиновое основание и сахарный компонент. Нуклеиновое основание и сахарный компонент независимо друг от друга являются немодифицированными или модифицированными. "Модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированный сахарный компонент. Модифицированные нуклеозиды включают в себя нуклеозиды с удаленными азотистыми основаниями, у которых отсутствует нуклеиновое основание.

"Олигомерное соединение" означает соединение, содержащее один олигонуклеотид и необязательно один или несколько дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа.

"Олигонуклеотид" означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-80 связанных нуклеозидов. "Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один сахар, нуклеиновое основание или межнуклеозидная связь являются модифицированными. "Немодифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, который не содержит какую-либо модификацию сахара, нуклеинового основания или межнуклеозидной связи.

"Исходный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, последовательность которого применяют в качестве основы для конструирования большего количества олигонуклеотидов со сходной последовательностью, но с различной длиной, мотивами и/или химическими структурами. Новые сконструированные олигонуклеотиды могут иметь такую же или перекрывающуюся последовательность в сравнении с исходным олигонуклеотидом.

"Парентеральное введение" означает введение путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

"Фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель" означает любое вещество, подходящее для применения при введении индивидууму. Например,

фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой стерильный водный раствор, такой как PBS или вода для инъекций.

"Фармацевтически приемлемые соли" означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений, таких как олигомерные соединения или олигонуклеотиды, т. е. соли, которые сохраняют необходимую биологическую активность исходного соединения и не придают ему нежелательных токсикологических свойств.

"Фармацевтическое средство" означает соединение, которое оказывает терапевтически благоприятный эффект при введении индивидууму.

"Фармацевтическая композиция" означает смесь веществ, подходящих для введения индивидууму. Например, фармацевтическая композиция может содержать одно или несколько соединений или их соль и стерильный водный раствор.

"фосфотиоатная связь" означает модифицированную фосфатную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода замещен атомом серы. фосфотиоатная межнуклеозидная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

"Фосфорный компонент" означает группу атомов, содержащую атом фосфора. В определенных вариантах осуществления фосфорный компонент включает моно-, ди- или трифосфат или фосфотиоат.

"Фрагмент" означает определенное количество смежных (т. е. связанных) нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления фрагмент представляет собой определенное количество смежных нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент представляет собой определенное количество смежных нуклеиновых оснований олигомерного соединения.

"Предупреждение" относится к задержке или предотвращению начала проявления, развития или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния в течение периода времени от нескольких минут до неопределенного срока.

"Пролекарство" означает соединение в форме вне организма, которое при введении индивидууму метаболизируется до другой формы внутри его организма или клеток. В определенных вариантах осуществления метаболизированная форма является активной или более активной формой соединения (например, лекарственного средства). Как правило, превращение пролекарства внутри организма облегчается благодаря действию фермента(ферментов) (например, эндогенного или вирусного фермента) или химического(химических) вещества(веществ), присутствующих в клетках или тканях, и/или физиологическим условиям.

"Снижение" означает доведение до меньших степени, размера, количества или числа.

"№ в RefSeq" представляет собой уникальную комбинацию букв и цифр, присвоенных последовательности, которые указывают на то, что последовательность соответствует конкретному транскрипту-мишени (например, гену-мишени). Такая последовательность и информация о гене-мишени (в совокупности, запись о гене) могут быть найдены в базе данных генетических последовательностей. Базы данных генетических последовательностей включают базу данных эталонных последовательностей NCBI, GenBank, Европейский архив нуклеотидов и Японский банк данных о ДНК (последние три образуют Международное сотрудничество баз данных по нуклеотидным последовательностям или INSDC).

"Область" определяется как фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, имеющий по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

"Соединение для RNAi" означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2, но не посредством РНКазы H, модулируя нуклеиновую кислоту-мишень и/или белок, кодируемый нуклеиновой кислотой-мишенью. Соединения для RNAi включают без ограничения двухнитевую siRNA, однонитевую РНК (ssRNA) и микроРНК, в том числе миметики микроРНК.

"Сегменты" определяются как более мелкие фрагменты или субфрагменты областей в пределах нуклеиновой кислоты.

"Побочные эффекты" означают физиологическое заболевание и/или состояния, связанные с лечением, которые отличаются от желаемых эффектов. В определенных вариантах осуществления побочные эффекты включают реакции в месте инъекции, аномалии функциональных печеночных проб, аномалии функционирования почек, гепатотоксичность, почечную токсичность, аномалии функционирования центральной нервной системы, миопатии и недомогание. Например, повышенные уровни аминотрансферазы в сыворотке крови могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени. Например, повышенные уровни билирубина могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени.

"Однонитевое" применительно к соединению означает, что соединение имеет только один олигонуклеотид. "Самокомплементарный" означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется сам с собой. Соединение, состоящее из одного олигонуклеотида, где олигонуклеотид соединения является самокомплементарным,

является однонитевым соединением. Однонитевое соединение может быть способно связываться с комплементарным соединением с образованием дуплекса.

"Сайты" определяются как уникальные положения нуклеиновых оснований в пределах нуклеиновой кислоты-мишени.

"Специфически гибридизирующийся" относится к олигонуклеотиду, характеризующемуся достаточной степенью комплементарности между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования желаемого эффекта, проявляющему в то же время минимальные эффекты или не проявляющему такие эффекты в отношении нуклеиновых кислот, не являющихся мишенями. В определенных вариантах осуществления специфическая гибридизация происходит в физиологических условиях.

"Специфическое подавление" применительно к нуклеиновой кислоте-мишени означает снижение или блокирование экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени при проявлении в то же время меньших, минимальных эффектов или без проявления таких эффектов в отношении нуклеиновых кислот, не являющихся мишенями. Снижение не обязательно указывает на полное устранение экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени.

"Стандартный клеточный анализ" означает анализ(анализы), описанные в примерах, и их приемлемые варианты.

"Стандартный эксперимент in vivo" означает процедуру(процедуры), описанные в примере(примерах), и их приемлемые варианты.

"Стереослучайный хиральный центр" в контексте совокупности молекул с идентичной молекулярной формулой означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в совокупности молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, количество молекул, имеющих (*S*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может необязательно являться таким же, как количество молекул, имеющих (*R*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра. Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом способа синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

"Сахарный компонент" означает немодифицированный сахарный компонент или модифицированный сахарный компонент. "Немодифицированный сахарный компонент" или "немодифицированный сахар" означает 2'-OH(H)-рибозильный компонент, обнаруживаемый в РНК ("немодифицированный сахарный компонент РНК"), или

2'-H(H)-компонент, обнаруживаемый в ДНК ("немодифицированный сахарный компонент ДНК"). "Модифицированный сахарный компонент" или "модифицированный сахар" означает модифицированный фуранозильный сахарный компонент или имитатор сахара. "Модифицированный фуранозильный сахарный компонент" означает фуранозильный сахар, содержащий отличный от атома водорода заместитель вместо по меньшей мере одного атома водорода или гидроксила немодифицированного сахарного компонента. В определенных вариантах осуществления модифицированный фуранозильный сахарный компонент представляет собой 2'-замещенный сахарный компонент. Такие модифицированные фуранозильные сахарные компоненты включают в себя бициклические сахара и небициклические сахара.

"Имитатор сахара" означает модифицированный сахарный компонент, отличный от фуранозильного компонента, который может связывать нуклеиновое основание с другой группой, такойкак межнуклеозидная связь, конъюгированная группа или концевая группа, в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие имитаторы сахаров, могут быть включены в состав олигонуклеотида в одном или нескольких положениях, и такие олигонуклеотиды способны к гибридизации с комплементарными соединениями или нуклеиновыми кислотами.

"Синергизм" или "синергически действовать" относится к эффекту комбинации, который превышает совокупный эффект каждого компонента по отдельности в тех же дозах.

"Ген-мишень" относится к гену, кодирующему мишень.

"Нацеливание" означает специфическую гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью с целью индуцирования желаемого эффекта.

Все из "нуклеиновой кислоты-мишени", "РНК-мишени", "РНК-транскрипта-мишени" и "нуклеиновой кислоты-мишени" означают нуклеиновую кислоту, на которую способны нацеливаться соединения, описанные в данном документе.

"Область-мишень" означает фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, на который нацеливается одно или несколько соединений.

"Сегмент-мишень" означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-мишени, на которую нацеливается соединение. "5'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду сегмента-мишени, наиболее близкому к 5'-концу. "3'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду сегмента-мишени, наиболее близкому к 3'-концу.

"Концевая группа" означает химическую группу или группу атомов, которая ковалентно связана с концом олигонуклеотида.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, фармацевтического средства или композиции, которое оказывает терапевтически благоприятный эффект в отношении индивидуума.

"Лечение" относится к введению соединения или фармацевтической композиции животному с целью осуществления изменения или улучшения в отношении заболевания, нарушения или состояния у животного.

Определенные варианты осуществления

В определенных вариантах осуществления предусмотрены способы, соединения и композиции для подавления экспрессии APOL1 (APOL1).

В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота APOL1 имеет последовательность, приведенную в RefSeq или GENBANK под № доступа NM_003661.3 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе как SEQ ID NO: 1), NT_011520.9 с отсеченными нуклеотидами 15986452-16001905 (SEQ ID NO: 2), NM_001136541.1 (SEQ ID NO: 3), NM_001136540.1 (SEQ ID NO: 4), NM_145343.2 (SEQ ID NO: 5), DC339680.1 (SEQ ID NO: 6), AK309143.1 (SEQ ID NO: 7), NT_011520.13 с отсеченными нуклеотидами 17543446-17543655 (SEQ ID NO: 8) или NC_000022.11 с отсеченными нуклеотидами 36250001-36271000 (SEQ ID NO: 9). В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 10-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-80 связанных

нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на нуклеотиды 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на последовательность в пределах нуклеотидов 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APOL1, имеющей последовательность нуклеиновых

оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединения содержат фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеотидов 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APOL1, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды.

В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на область нуклеиновой кислоты APOL1, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2, находящуюся в пределах нуклеотидных основаниях 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370. В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, находящихся в пределах вышеупомянутых областей нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 10-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов и являющийся комплементарным последовательности в пределах нуклеотидов 5854-5869, 5855-5870, 8164-8179, 8306-8321, 8321-8336, 8744-8759, 8829-8844 или 14342-14357 из SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов и

который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-O-метоксиэтильную группу. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, такой как содержащий группу 4'-CH(CH3)-O-2', группу 4'-CH2-O-2' или группу 4'-(CH2)2-O-2'.

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, такую как фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание, такое как 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-80 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность,

упомянутую под любым из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид смеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под любым из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности, упомянутой под SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под любым из SEQ ID NO: 13, 1095, 1730, 76, 1326 и 81, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где 5'-концевой и 3'-концевой фланговые сегменты содержат cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-80 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую или состоящую из последовательности, упомянутой под любым из SEQ ID NO: 1164 и 1925, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозид,

cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид и 2'-O-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую или состоящую из последовательности, упомянутой под SEQ ID NO: 1164, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид и 2'-O-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из следующей формулы: Tks Tks Tks Tds Gds Tds Ads Ads Gds Tds Gds mCds Aks Aks mCks mCe, где

A = аденин,

mC = 5-метилцитозин,

G = гуанин,

T = тимин,

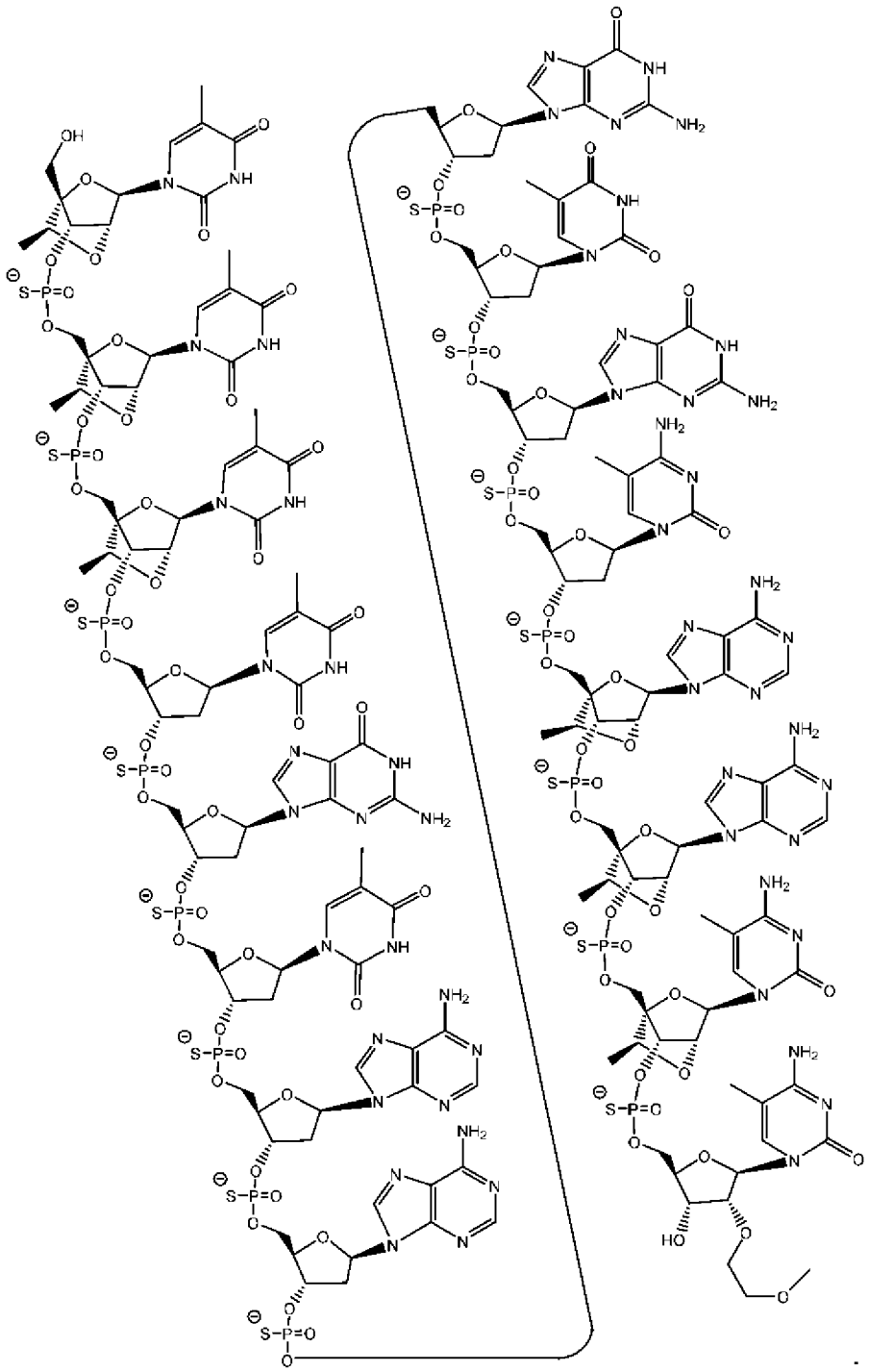
e = 2'-O-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид,

k = cEt-модифицированный нуклеозид,

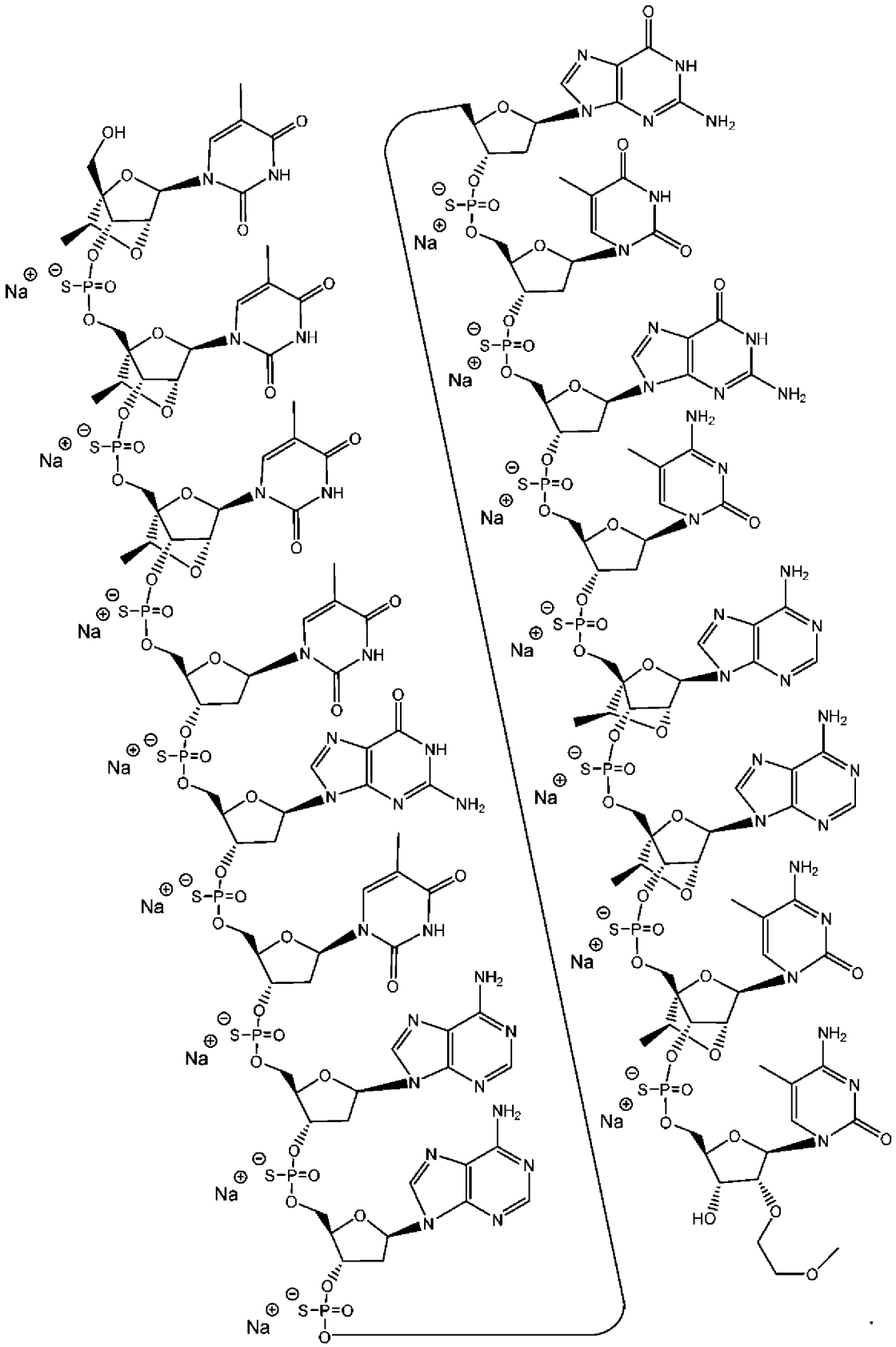
d = 2'-дезоксинуклеозид и

s = фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 972190 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру:



В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 972190 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру:



В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение или олигонуклеотид могут быть на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей

мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте, кодирующей APOL1.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение содержит дезоксирибонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым и содержит рибонуклеотиды. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может иметь длину 8-80, 10-30, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид или состоит из него.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, предусмотренные в данном документе, содержат фармацевтически приемлемую соль модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, хорошо переносятся, что демонстрируется наличием по меньшей мере одного из значений повышения уровня аланинтрансаминазы (ALT) или аспартаттрансаминазы (AST), составляющего не более чем в 4 раза, в 3 раза или в 2 раза, по сравнению с животными, обработанными физиологическим раствором, или увеличением массы печени, селезенки или почки, составляющим не более чем 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2%, по сравнению с животными, обработанными контролем. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, хорошо переносятся, что демонстрируется отсутствием повышения уровней ALT или AST по сравнению с животными, обработанными контролем. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, хорошо переносятся, что демонстрируется отсутствием повышения массы печени, селезенки или почки по сравнению с животными, обработанными контролем.

В определенных вариантах осуществления предусматривается композиция, содержащая соединение согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления

или любую его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. В определенных вариантах осуществления композиция имеет вязкость, составляющую менее чем приблизительно 40 сантипуазов (сП), менее чем приблизительно 30 сантипуазов (сП), менее чем приблизительно 20 сантипуазов (сП), менее чем приблизительно 15 сантипуазов (сП) или менее чем приблизительно 10 сантипуазов (сП). В определенных вариантах осуществления композиция, имеющая любое из вышеуказанных значений вязкости, содержит соединение, предусмотренное в данном документе, в концентрации приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 125 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл, приблизительно 225 мг/мл, приблизительно 250 мг/мл, приблизительно 275 мг/мл или приблизительно 300 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиция, имеющая любое из вышеуказанных значений вязкости и/или концентрации соединения, имеет температуру, соответствующую комнатной температуре или составляющую приблизительно 20°C, приблизительно 21°C, приблизительно 22°C, приблизительно 23°C, приблизительно 24°C, приблизительно 25°C, приблизительно 26°C, приблизительно 27°C, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C или приблизительно 30°C.

Некоторые показания

Определенные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, относятся к способам подавления экспрессии APOL1, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1, у индивидуума путем введения соединения, которое нацеливается на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой специфический ингибитор APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение, олигомерное соединение или олигонуклеотид, нацеленный на APOL1.

Примеры заболеваний, ассоциированных с APOL1, поддающихся лечению, предупреждению и/или уменьшению интенсивности проявлений с помощью способов, предусмотренных в данном документе, включают APOL1-ассоциированную нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую нефропатию, CKD, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, ESKD, гломерулярное поражение, ESRD, артерионефросклероз, волчаночный нефрит и другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1, у индивидуума включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений заболевания. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую нефропатию, CKD, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, артерионефросклероз, волчаночный нефрит и другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может

быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности, профилактику или предупреждение таковых.

В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ

ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности, профилактику или предупреждение таковых. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии APOL1 у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOL1 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления введение соединения подавляет экспрессию APOL1 в почке. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется отек, протеинурия, альбуминурия, падение GFR, высокие уровни липидов, высокие уровни холестерина, нефротический синдром, высокое кровяное давление или гипертензия, поражение почек, гломерулярное поражение или почечная недостаточность или комбинация таких симптомов или для него существует риск

развития такового. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности, профилактику или предупреждение таковых.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии APOL1 в клетке включает приведение клетки в контакт с соединением, содержащим специфический

ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOL1 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка является гломерулярной. В определенных вариантах осуществления клетка находится в почке. В определенных вариантах осуществления клетка находится в почке индивидуума, у которого имеется APOL1-ассоциированная нефропатия, или для которого существует риск ее развития. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов

осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В определенных вариантах осуществления способ снижения или подавления выраженности отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности в почке индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого имеется риск развития такового, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается снижение или подавление выраженности отека, протеинурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для него существует риск развития такового. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный

олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития.

Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфический ингибитор APOL1 для применения в лечении заболевания, ассоциированного с APOL1. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую нефропатию, CKD, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, ESKD или другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В

определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально.

Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфический ингибитор APOL1 для применения для снижения или подавления выраженности отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности у индивидуума, у которого имеется APOL1-ассоциированная нефропатия или для которого существует риск развития таковой. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных

вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, для изготовления или получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с APOL1. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1 для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с APOL1. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В

определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, для изготовления или получения лекарственного препарата для снижения или подавления выраженности отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности у индивидуума, у которого имеется APOL1-ассоциированная нефропатия, ассоциированная с APOL1, или для которого существует риск развития таковой. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD

и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с APOL1. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение может быть нацеленным на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, например модифицированного олигонуклеотида длиной 8-80 связанных нуклеозидов, длиной 10-30 связанных нуклеозидов, длиной 12-30 связанных нуклеозидов или длиной 16 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, упомянутых под SEQ ID NO: 1-9. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов, где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30, 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20, или 17, или 20 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, упомянутых под SEQ ID NO: 1-9. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а

модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэп-сегмент, состоящий из связанных 2'-дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов, где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 13-1941, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных 2'-дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под любым из SEQ ID NO: 13, 1095, 1730, 76, 1326 и 81, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где 5'-концевой и 3'-концевой фланговые сегменты содержат cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую или состоящую из последовательности, упомянутой под любым из SEQ ID NO: 1164 и 1925, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

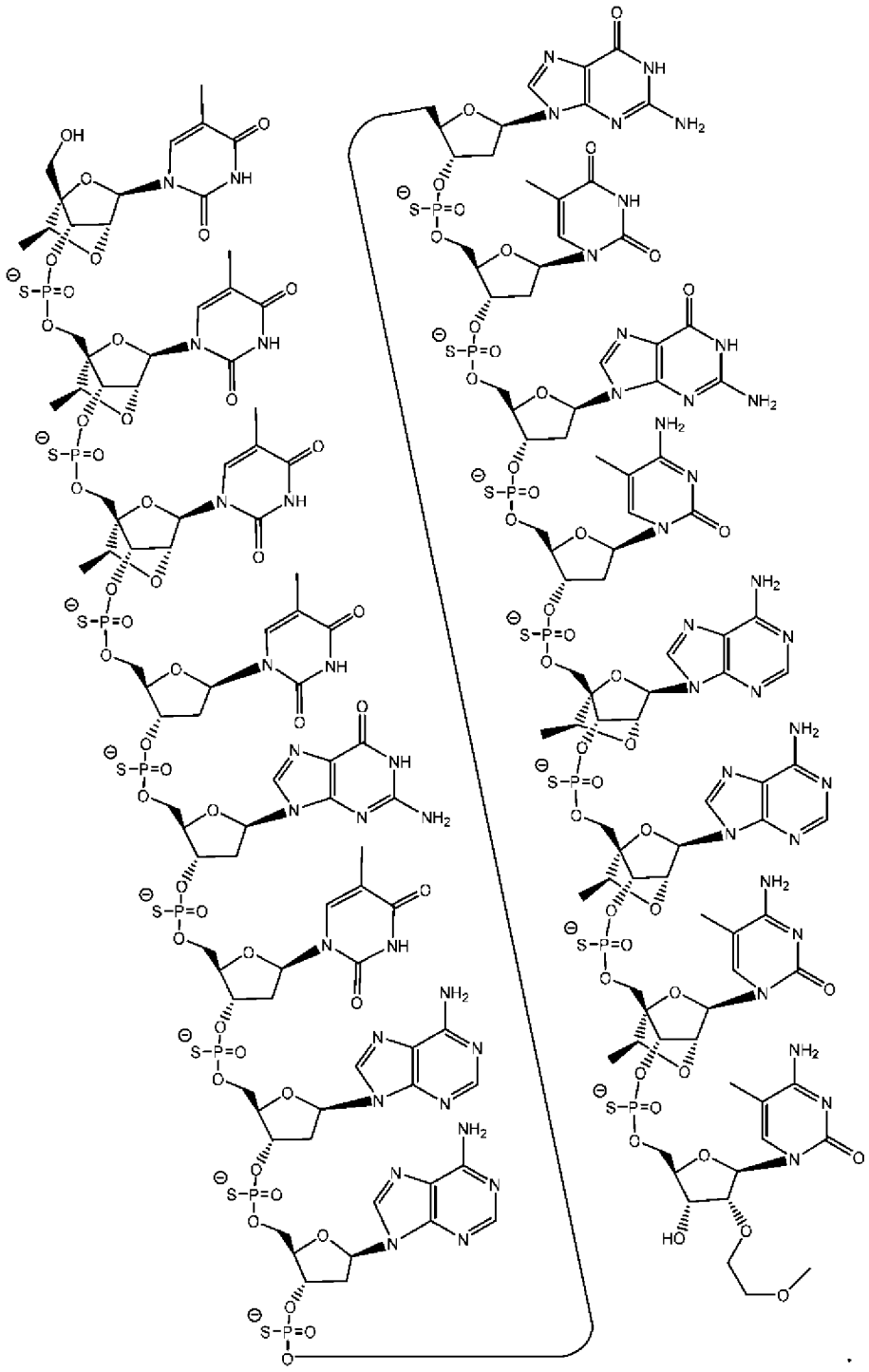
гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

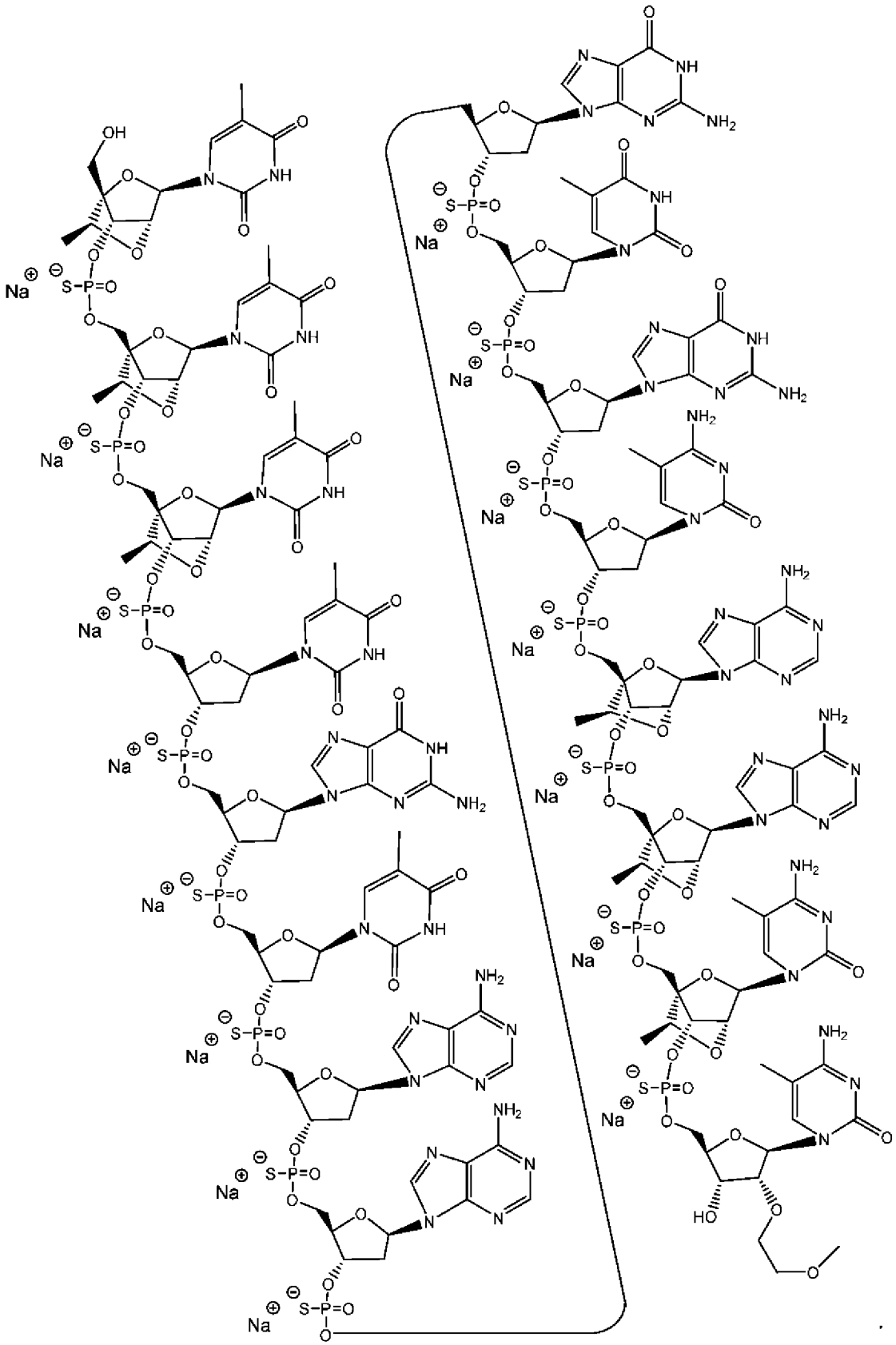
3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид и 2'-O-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит ION 972190 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру:



В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит ION 972190 или его натриевую соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру:



В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение можно вводить парентерально. Например, в определенных вариантах осуществления соединение можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение

включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Некоторые соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут представлять собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловое соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение или антисмысловое соединение является однонитевым. Такое однонитевое соединение или антисмысловое соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления такое олигомерное соединение содержит олигонуклеотид и необязательно конъюгированную группу или состоит из них. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой антисмысловой олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид однонитевого антисмыслового соединения или олигомерного соединения содержит самокомплементарную последовательность нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения являются двухнитевыми. Такие двухнитевые соединения содержат первый модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второй модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную первому модифицированному олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид представляет собой РНК-олигонуклеотид. В таких вариантах осуществления тиминовое нуклеиновое основание в модифицированном олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных

вариантах осуществления соединение содержит конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления оба модифицированных олигонуклеотида являются конъюгированными. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления второй модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов, и второй модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941.

В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения являются двухнитевыми. Такие двухнитевые антисмысловые соединения содержат первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. Первое олигомерное соединение таких двухнитевых антисмысловых соединений, как правило, содержит модифицированный олигонуклеотид и необязательно конъюгированную группу или состоит из них. Олигонуклеотид второго олигомерного соединения такого двухнитевого антисмыслового соединения может быть модифицированным или немодифицированным. Любое из олигомерных соединений двухнитевого антисмыслового соединения или оба из них могут содержать конъюгированную группу. Олигомерные соединения двухнитевых антисмысловых соединений могут содержать некомплементарные нуклеозиды выступающих концов.

Примеры однонитевых и двухнитевых соединений включают без ограничения олигонуклеотиды, siRNA, олигонуклеотиды, нацеливающиеся на микроРНК, и однонитевые соединения для RNAi, такие как малые шпилечные РНК (shRNA), однонитевые siRNA (ssRNA) и миметики микроРНК.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая, будучи записанной в направлении 5'-3', содержит последовательность, обратно комплементарную сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на которую оно нацеливается.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 10-30 связанных субъединиц. В

определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид длиной 12-22 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид длиной 14-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-21 связанную субъединицу. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20-30 связанных субъединиц. Другими словами, такие олигонуклеотиды имеют длину 12-30 связанных субъединиц, 14-30 связанных субъединиц, 14-20 субъединиц, 15-30 субъединиц, 15-20 субъединиц, 16-30 субъединиц, 16-20 субъединиц, 17-30 субъединиц, 17-20 субъединиц, 18-30 субъединиц, 18-20 субъединиц, 18-21 субъединица, 20-30 субъединиц или 12-22 связанные субъединицы соответственно. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных субъединиц. В

определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 19 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20 связанных субъединиц. В других вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид из 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В некоторых таких вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 связанных субъединиц или длину, находящуюся в диапазоне, ограниченном любыми двумя из перечисленных выше значений. В определенных вариантах осуществления связанные субъединицы представляют собой нуклеотиды, нуклеозиды или нуклеиновые основания.

В определенных вариантах осуществления соединение может дополнительно содержать дополнительные компоненты или элементы, такие как конъюгированная группа, которые присоединены к олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой олигомерные соединения. В вариантах осуществления, в которых конъюгированная группа содержит нуклеозид (т. е. нуклеозид, который связывает конъюгированную группу с олигонуклеотидом), нуклеозид конъюгированной группы не учитывается в длине олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения могут быть укороченными или усеченными. Например, одна субъединица может быть удалена с 5'-конца (5'-концевое усечение) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-концевое усечение). В укороченном или усеченном соединении, нацеленном на нуклеиновую кислоту APOL1, могут быть удалены две субъединицы на 5'-конце или в качестве альтернативы могут быть удалены две субъединицы на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему соединению.

При наличии в удлиненном соединении одной дополнительной субъединицы дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце соединения. При наличии двух или более дополнительных субъединиц добавленные субъединицы могут примыкать друг к другу, например, в соединении, имеющем две субъединицы, добавленные на 5'-конце (5'-концевое добавление) или, в качестве альтернативы, на 3'-конце (3'-концевое добавление) соединения. В качестве альтернативы, добавленные субъединицы могут быть распределены по всему соединению.

Существует возможность увеличения или уменьшения длины соединения, такого как олигонуклеотид, и/или введения несовпадающих оснований без устранения активности (Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi *et al. J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Однако, казалось бы, небольшие изменения в последовательности, химических структурах и мотивах олигонуклеотида могут сильно повлиять на одно или несколько из множества свойств, необходимых для клинического исследования (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения на основе интерферирующей РНК (для RNAi), которые включают в себя соединения на основе двухнитевой РНК (также называемые короткими интерферирующими РНК или siRNA) и соединения на основе однонитевой RNAi (или ssRNA). Такие соединения осуществляют свою функцию по меньшей мере частично посредством сигнального пути RISC с разрушением и/или секвестрацией нуклеиновой кислоты-мишени (следовательно, включают в себя соединения на основе микроРНК/миметиков микроРНК). Подразумевается, что используемый в данном документе термин "siRNA" эквивалентен другим терминам, используемым для описания молекул нуклеиновой кислоты, которые способны опосредовать RNAi, специфическую в отношении последовательности, например, короткой интерферирующей РНК (siRNA), двухнитевой РНК (dsRNA), микроРНК (miRNA), короткой шпилечной РНК (shRNA), короткому интерферирующему олигонуклеотиду, короткой интерферирующей нуклеиновой кислоте, короткому интерферирующему модифицированному олигонуклеотиду, химически модифицированной siRNA, РНК для посттранскрипционного сайленсинга генов (ptgsRNA) и другим. Кроме того, подразумевается, что используемый в данном документе термин "RNAi" эквивалентен другим терминам, используемым для описания РНК-интерференции, специфической в отношении последовательности, таким

как посттранскрипционный сайленсинг генов, подавление трансляции или эпигенетические механизмы.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение может быть двухнитевым. В определенных вариантах осуществления соединение содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом первая нить содержит урацил (U) вместо тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит (i) первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в APOL1, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 13-1941, и (ii) вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахаре содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в виде чередующегося характерного участка на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения, представляющего собой dsRNA. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и дифосфотиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит одну или две кэпированные нити, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г.

В определенных вариантах осуществления первая нить соединения представляет собой направляющую нить siRNA, а вторая нить соединения представляет собой сопровождающую нить siRNA. В определенных вариантах осуществления вторая нить соединения комплементарна первой нити. В определенных вариантах осуществления каждая нить соединения имеет длину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 связанных нуклеозида. В определенных вариантах осуществления первая или вторая нить соединения может содержать конъюгированную группу.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления такое соединение представляет собой однонитевое соединение для RNAi (ssRNAi). В определенных вариантах осуществления соединение содержит фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом урацил (U) располагается на месте тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в APOL1, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахаре содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в виде чередующегося характерного участка на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и дифосфотиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически

модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит кэпированную нить, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г. В определенных вариантах осуществления соединение состоит из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение может содержать конъюгированную группу.

Некоторые механизмы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, способны гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, что приводит к по меньшей мере одной форме антисмысловой активности. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, избирательно воздействуют на одну или несколько нуклеиновых кислот-мишеней. Такие соединения содержат последовательность нуклеиновых оснований, которая гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами-мишенями, что приводит к одной или нескольким формам желаемой антисмысловой активности, и не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, или не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, таким образом, что это приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных формах антисмысловой активности гибридизация соединения, описанного в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. Например, определенные соединения, описанные в данном документе, приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет нить РНК в дуплексе РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК не обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются достаточно "ДНК-подобными", чтобы вызывать активность РНКазы Н. Кроме того, в определенных вариантах осуществления допускаются один или несколько нуклеозидов, не являющихся ДНК-подобными, в гэп-сегменте гэпмера.

При определенных формах антисмысловой активности соединения, описанные в данном документе, или фрагмент соединения включается в состав РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC), что в конечном счете приводит к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. Например, определенные соединения, описанные в данном документе, приводят к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени с помощью белка Argonaute. Соединения, которые включаются в состав RISC, являются соединениями для RNAi. Соединения для RNAi могут быть двухнитевыми (siRNA) или однонитевыми (ssRNA).

В определенных вариантах осуществления гибридизация соединений, описанных в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению сплайсинга нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к подавлению связывающего взаимодействия между нуклеиновой кислотой-мишенью и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению трансляции нуклеиновой кислоты-мишени.

Формы антисмысловой активности можно наблюдать непосредственно или опосредованно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или выявление антисмысловой активности предусматривает наблюдение или выявление изменения количества нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью, изменения соотношения сплайс-вариантов нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипического изменения в клетке или у животного.

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, содержащий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, или состоят из него. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень кодирует белок. В определенных подобных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень выбрана из mRNA и пре-mRNA, содержащей интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления РНК-мишень представляет собой mRNA. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень

представляет собой пре-mRNA. В определенных подобных вариантах осуществления область-мишень полностью находится в пределах интрона. В определенных вариантах осуществления область-мишень охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 50% области-мишени находится в пределах интрона.

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют APOL1, включают без ограничения следующие: под № доступа в RefSeq NM_003661.3 (включенную посредством ссылки, раскрытую в данном документе как SEQ ID NO: 1), NT_011520.9 с отсеченными нуклеотидами 15986452-16001905 (SEQ ID NO: 2), NM_001136541.1 (SEQ ID NO: 3), NM_001136540.1 (SEQ ID NO: 4), NM_145343.2 (SEQ ID NO: 5), DC339680.1 (SEQ ID NO: 6), AK309143.1 (SEQ ID NO: 7), NT_011520.13 с отсеченными нуклеотидами 17543446-17543655 (SEQ ID NO: 8) или NC_000022.11 с отсеченными нуклеотидами 36250001-36271000 (SEQ ID NO: 9).

Гибридизация

В некоторых вариантах осуществления между соединением, раскрытым в данном документе, и нуклеиновой кислотой APOL1 происходит гибридизация. Наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей (например, образование водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия) между комплементарными нуклеиновыми основаниями молекул нуклеиновой кислоты.

Гибридизация может происходить в различных условиях. Условия гибридизации зависят от последовательности и определяются природой и составом молекул нуклеиновой кислоты, подлежащих гибридизации.

Способы определения того, может ли последовательность специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой APOL1.

Комплементарность

Считается, что олигонуклеотид является комплементарным другой нуклеиновой кислоте, если последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в

противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Олигонуклеотид является полностью комплементарным или на 100% комплементарным, если такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. Некомплементарные нуклеиновые основания между соединением и нуклеиновой кислотой APOL1 могут допускаться при условии, что соединение сохраняет способность специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, соединение может гибридизироваться с одним или несколькими сегментами нуклеиновой кислоты APOL1 таким образом, что промежуточные или примыкающие сегменты не участвуют в событии гибридизации (например, с образованием петлевой структуры, несовпадения или шпилечной структуры).

В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте APOL1, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или на по меньшей мере такую величину, или на значение, не превышающее такую величину. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте APOL1, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95%, 95%-100% или любую величину в пределах этих диапазонов. Процент комплементарности соединения по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени можно определить с помощью стандартных способов.

Например, соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований соединения являются комплементарными области-мишени и, следовательно, будут специфически гибридизироваться, будет комплементарным на 90 процентов. В этом примере остальные некомплементарные нуклеиновые основания могут образовывать кластеры или чередоваться с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеиновыми основаниями. Соответственно, соединение, длина которого составляет 18 нуклеиновых оснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеиновых основания, которые фланкированы двумя областями, полностью комплементарными нуклеиновой кислоте-мишени, будет характеризоваться общей комплементарностью с нуклеиновой кислотой-мишенью, составляющей 77,8%. Процент комплементарности соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени можно определить обычным образом с помощью программ BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных из уровня техники (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей можно определить, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, Висконсин), используя настройки по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита-Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их определенные фрагменты являются полностью комплементарными (т. е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенному фрагменту. Например, соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте APOL1 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. Как используется в данном документе, "полностью комплементарное" означает, что каждое нуклеиновое основание соединения является комплементарным соответствующему нуклеиновому основанию нуклеиновой кислоты-мишени. Например, соединение из 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований, при условии, что в нуклеиновой кислоте-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, который является полностью комплементарным соединению. "Полностью комплементарный" также можно использовать применительно к определенному фрагменту первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований может

быть "полностью комплементарным" нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований. Фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, если в последовательности-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое основание является комплементарным нуклеиновому основанию во фрагменте из 20 нуклеиновых оснований в соединении. В то же самое время все соединение из 30 нуклеиновых оснований может быть или может не быть полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеиновых оснований в соединении также комплементарными последовательности-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований относительно нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных подобных вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени снижается за счет такого несовпадения, но активность в отношении молекулы, не являющейся мишенью, снижается на еще большую величину. Таким образом, в определенных подобных вариантах осуществления улучшается избирательность соединения. В определенных вариантах осуществления несовпадение имеет конкретное местоположение в пределах олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэпа. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэпа. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца фланговой области. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца фланговой области. В определенных вариантах осуществления несовпадение имеет конкретное местоположение в пределах олигонуклеотида, не имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

Местоположение некомплементарного нуклеинового основания может находиться на 5'-конце или на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, некомплементарные

нуклеиновое основание или нуклеиновые основания могут находиться во внутреннем положении–соединения. При наличии двух или более некомплементарных нуклеиновых оснований они могут быть смежными (т. е. связанными) или несмежными. В одном варианте осуществления некомплементарное нуклеиновое основание расположено во фланговом сегменте гэпмерного олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-ий) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота APOL1 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-ий) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота APOL1 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, также включают в себя те соединения, которые являются комплементарными фрагменту нуклеиновой кислоты-мишени. Как используется в данном документе, "фрагмент" относится к определенному количеству смежных (т. е. связанных) нуклеиновых оснований в пределах области или сегмента нуклеиновой кислоты-мишени. "Фрагмент" также может относиться к определенному количеству смежных нуклеиновых оснований в соединении. В определенных вариантах осуществления соединения-являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 10 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 11 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 12 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются

комплементарными фрагменту из по меньшей мере 13 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 14 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 15 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 16 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. Также предусматриваются соединения, которые являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше нуклеиновых оснований в сегменте-мишени или фрагменту в диапазоне, ограниченном любыми двумя из этих значений.

Идентичность

Соединения, предусмотренные в данном документе, также могут характеризоваться определенным процентом идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO или соединением, представленным под конкретным номером ION, или их фрагментом. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. Как используется в данном документе, соединение является идентичным последовательности, раскрытой в данном документе, если оно обладает такой же способностью образовывать пары нуклеиновых оснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в раскрытой последовательности ДНК, будет считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку как урацил, так и тимидин образуют пару с аденином. Также предусматриваются укороченные и удлиненные варианты соединений, описанных в данном документе, а также соединения, имеющие неидентичные основания относительно соединений, предусмотренных в данном документе. Неидентичные основания могут примыкать друг к другу или быть распределены по всему соединению. Процент идентичности соединения рассчитывают по количеству оснований, которые обладают идентичными свойствами образования пар оснований по сравнению с последовательностью, с которой его сравнивают.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их фрагменты, являются идентичными одному или нескольким

соединениям, или SEQ ID NO, или их фрагменту, раскрытым в данном документе, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% или по меньшей мере на такие значения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются идентичными на приблизительно 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или любую процентную величину между такими значениями определенной нуклеотидной последовательности, SEQ ID NO или соединению, представленному под конкретным номером ION, или их фрагменту, при этом соединения содержат олигонуклеотид, имеющий одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат антисмысловые соединения или состоят из них. В определенных вариантах осуществления фрагмент антисмыслового соединения сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления фрагмент олигонуклеотида сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени.

Некоторые модифицированные соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды, состоящие из связанных нуклеозидов, или состоят из них. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию по сравнению с немодифицированной РНК или ДНК (т. е. содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный

сахарный компонент и/или модифицированное нуклеиновое основание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь).

A. Модифицированные нуклеозиды

Модифицированные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный компонент или модифицированное нуклеиновое основание или как модифицированный сахарный компонент, так и модифицированное нуклеиновое основание.

1. Модифицированные сахарные компоненты

В определенных вариантах осуществления сахарные компоненты представляют собой небициклические модифицированные сахарные компоненты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой бициклические или трициклические сахарные компоненты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой имитаторы сахаров. Такие имитаторы сахаров могут содержать одно или несколько замещений, соответствующих замещениям в других типах модифицированных сахарных компонентов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой небициклические модифицированные фуранозильные сахарные компоненты, содержащие один или несколько ациклических заместителей, в том числе без ограничения заместителей в 2'-, 4'- и/или 5'-положениях. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный компонент представляет собой рибозильный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления один или несколько ациклических заместителей в небициклических модифицированных сахарных компонентах являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения: 2'-F, 2'-OCH_3 ("OMe" или "O-метил") и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, амино, азидо, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10}-алкокси, замещенного O-C_1-C_{10}-алкокси, O-C_1-C_{10}-алкила, замещенного O-C_1-C_{10}-алкил, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ или $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}-алкил, и 2'-замещающих групп, описанных в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. В определенных вариантах осуществления такие 2'-замещающие группы могут быть дополнительно замещены одной

или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из гидроксила, амино, алкокси, карбокси, бензила, фенил, нитро (NO_2), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для линейных небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахара содержат более одного немостикового заместителя в сахаре, например, в случае с 2'-F-5'-метил-модифицированными сахарными компонентами, а также модифицированными сахарными компонентами и модифицированными нуклеозидами, описанными в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и N-замещенного ацетамида ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}-алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$ ("NMA").

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCH_3 и $OCH_2CH_2OCH_3$.

Нуклеозиды, содержащие модифицированные сахарные компоненты, такие как небициклические модифицированные сахарные компоненты, обозначают по положению(положениям) замещения(замещений) в сахарном компоненте нуклеозида. Например, нуклеозиды, содержащие 2'-замещенные или 2-модифицированные сахарные компоненты, называют 2'-замещенными нуклеозидами или 2-модифицированными нуклеозидами.

Определенные модифицированные сахарные компоненты содержат мостиковый заместитель в сахаре, который образует второе кольцо, в результате чего образуется бициклический сахарный компонент. В определенных подобных вариантах осуществления бициклический сахарный компонент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. В некоторых таких вариантах осуществления фуранозное кольцо представляет собой рибозное кольцо. Примеры таких 4'-2'-мостиковых заместителей в сахаре включают без ограничения: 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2' ("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' ("ENA"), 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (называемый "конформационно ограничивающим этилом" или "cEt" в *S*-конфигурации), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' ("конформационно ограничивающий MOE" или "cMOE") и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' и его аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (см., например, Zhou, *et al., J. Org. Chem.*,2009, *74*, 118-134), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12}-алкил (см., например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

В определенных вариантах осуществления такие 4'-2'-мостики независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из: -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, -$C(=NR_a)$-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$- и -$N(R_a)$-;

где:

x равняется 0, 1 или 2;

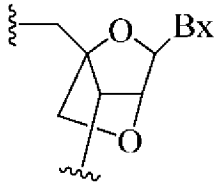
n равняется 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12}-алкил, замещенный C_1-C_{12}-алкил, C_2-C_{12}-алкенил, замещенный C_2-C_{12}-алкенил, C_2-C_{12}-алкинил, замещенный C_2-C_{12}-алкинил, C_5-C_{20}-арил, замещенный C_5-C_{20}-арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, алициклический C_5-C_7-радикал, замещенный алициклический C_5-C_7-радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1) или сульфоксил (S(=O)-J_1); и каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12}-алкил, замещенный C_1-C_{12}-алкил, C_2-C_{12} -алкенил, замещенный C_2-C_{12}-алкенил, C_2-C_{12}-алкинил, замещенный C_2-C_{12}-алкинил, C_5-C_{20}-арил, замещенный

C_5-C_{20}-арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12}-аминоалкил, замещенный C_1-C_{12}-аминоалкил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные компоненты известны из уровня техники, см., например: Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, *25*(*22*), 4429-4443, Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, *71*, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, *4*, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, *97*, 5633-5638; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, *8*, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, *129,* 8362-8379; Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs,* 2001, *2*, 558-561; Braasch *et al., Chem. Biol.,* 2001, *8*, 1-7; Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.,* 2001, *3*, 239-243; Wengel et al., U.S. 7053207, Imanishi et al., U.S. 6268490, Imanishi et al. U.S. 6770748, Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499, Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133, Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; Allerson et al., US2008/0039618; и Migawa et al., US2015/0191727.

В определенных вариантах осуществления бициклические сахарные компоненты и нуклеозиды, в состав которых включены такие бициклические сахарные компоненты, дополнительно определяются изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид LNA (описанный в данном документе) может находиться в конфигурации α-L или в конфигурации β-D.



LNA (β-D-конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

α-*L*-LNA (α-*L*-конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

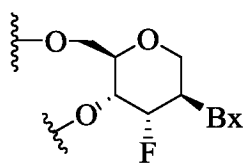
α-L-метиленокси-модифицированные (4'-CH_2-O-2') или имеющие конфигурацию α-L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в состав олигонуклеотидов, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372). В данном документе общее описание бициклических нуклеозидов включает

обе изомерные конфигурации. Если положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в проиллюстрированных в данном документе на примерах вариантах осуществления, то они находятся в конфигурации β-D, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты содержат один или несколько немостиковых заместителей в сахаре и один или несколько мостиковых заместителей в сахаре (например, в случае с 5'-замещенными и содержащими 4'-2'-мостик сахарами).

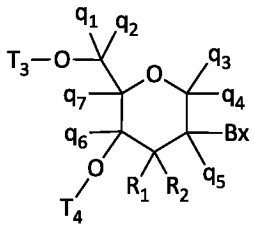
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой имитаторы сахаров. В определенных подобных вариантах осуществления атом кислорода в сахарном компоненте заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных подобных вариантах осуществления такие модифицированные сахарные компоненты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, описанные в данном документе. Например, определенные имитаторы сахаров содержат 4'-атом серы и замещение в 2'-положении (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733, и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в 5'-положении.

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца с числом атомов, отличным от 5. Например, в определенных вариантах осуществления имитатор сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("THP"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированными или замещенными. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают без ограничения гексит-нуклеиновую кислоту ("HNA"), аннит-нуклеиновую кислоту ("ANA"), маннит-нуклеиновую кислоту ("MNA") (см., например, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854), фтор HNA:



F-HNA

("F-HNA", см., например, Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; и Swayze et al., U.S. 9005906, F-HNA также может называться F-THP или 3'-фтортетрагидропираном) и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения THP следующей формулы:



где независимо для каждого указанного модифицированного THP-нуклеозида:

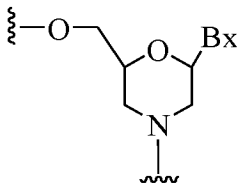
Bx представляет собой компонент, являющийся нуклеиновым основанием;

каждый из T_3 и T_4 независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, или один из T_3 и T_4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, а другой из T_3 и T_4 представляет собой H, защитную группу для гидроксильной группы, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу; каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил; и каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1, а каждый из J_1, J_2, и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные THP-нуклеозиды, где каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 является отличным от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные THP-нуклеозиды, где один из R_1 и R_2 представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метокси, а R_2 представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метоксиэтокси, а R_2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца, содержащие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, сообщалось о нуклеозидах, содержащих морфолиновые сахарные компоненты, и об их применении в

олигонуклеотидах (см., например, Braasch et al., Biochemistry, 2002, *41*, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; and Summerton et al., U.S. 5034506). Используемый в данном документе термин "морфолиновый компонент" означает имитатор сахара со следующей структурой:



В определенных вариантах осуществления морфолиновые компоненты могут быть модифицированы, например, путем добавления или изменения различных замещающих групп в приведенной выше структуре морфолинового компонента. Такие имитаторы сахаров в данном документе называются "модифицированными морфолиновыми компонентами".

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат ациклические компоненты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические имитаторы сахаров, включают без ограничения пептидную нуклеиновую кислоту ("PNA"), ациклическую бутил-нуклеиновую кислоту (см., например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865), а также нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., US2013/130378.

Из уровня техники известны многие другие бициклические и трициклические кольцевые системы сахаров и имитаторов сахаров, которые могут применяться в модифицированных нуклеозидах.

2. Модифицированные нуклеиновые основания

Нуклеиновые основания (или основания) с модификациями или замещениями структурно отличаются от встречающихся в природе или синтетических немодифицированных нуклеиновых оснований, но являются функционально взаимозаменяемыми с ними. В образовании водородных связей могут принимать участие как природные, так и модифицированные нуклеиновые основания. Такие модификации нуклеиновых оснований могут придавать антисмысловым соединениям стабильность к действию нуклеаз, сродство связывания или некоторое другое благоприятное биологическое свойство.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько

нуклеозидов, содержащих немодифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько нуклеозидов, которые не содержат нуклеиновое основание, называемых нуклеозидами с удаленными азотистыми основаниями.

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, 5-метилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил(C≡C-CH3)-урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности, 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезазагуанина, 7-дезазааденина, 3-дезазагуанина, 3-дезазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, оснований, обладающих способностью к неспецифическому спариванию, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований. Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают в себя трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-образный зажим). Модифицированные нуклеиновые основания также могут включать в себя нуклеиновые основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например, 7-дезазааденином, 7-дезазагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеиновые основания включают в себя нуклеиновые основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеиновые основания, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., раздел 15, Antisense Research and

Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и нуклеиновые основания, раскрытые в главах 6 и 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, на страницах 163-166 и 442-443.

Публикации, в которых изложено получение некоторых из вышеупомянутых модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают без ограничения Manoharan et al., US2003/0158403, Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., U.S. 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, содержат один или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5'-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

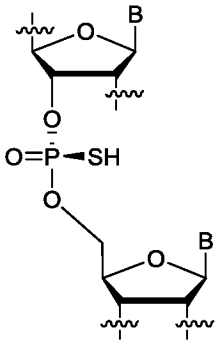
Модифицированные межнуклеозидные связи

Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь в РНК и ДНК представляет собой 3'-5'-фосфодиэфирную связь. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько модифицированных, т. е. не встречающихся в природе, межнуклеозидных связей, зачастую предпочтительнее антисмысловых соединений со встречающимися в природе межнуклеозидными связями благодаря их желательным свойствам, таким как, например, повышенное поглощение клетками, повышенное сродство с нуклеиновыми кислотами-мишенями и увеличенная стабильность в присутствии нуклеаз.

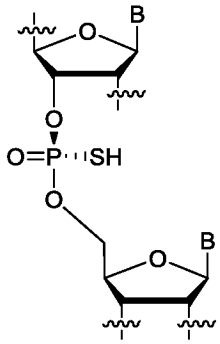
Иллюстративные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получить в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов,

содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфотиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфотиоатные межнуклеозидные связи, где все из фосфотиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать с применением таких способов синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфотиоатной связи. Тем не менее, как хорошо понятно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфотиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида характеризуется определенной стереоконфигурацией. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфотиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в совокупности. Такие хирально обогащенные совокупности модифицированных олигонуклеотидов можно получить с применением способов синтеза, известных из уровня техники, например способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфотиоат в (*S*p)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфотиоат в (*R*p)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды,

содержащие (*R*p)- и/или (*S*p)-фосфотиоаты, предусматривают одну или более из следующих формул соответственно, где "B" указывает на нуклеиновое основание:



(R_p)



(S_p)

Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанных в данном документе, могут быть стереослучайными или находиться в конкретной стереохимической конфигурации.

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды с модифицированными межнуклеозидными связями содержат межнуклеозидные связи, в которых сохраняется атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфодиэфирные, фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные и фосфотиоатные связи. Хорошо известны способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей.

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны друг с другом с помощью любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают в себя без ограничений фосфатные связи, которые охватывают фосфодиэфирную связь ("P=O") (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфирные, метилфосфонатные,

фосфорамидатные, а также фосфотиоатные ("P=S") и дифосфотиоатные ("HS-P=S") связи. Иллюстративные не содержащие фосфор межнуклеозидные связывающие группы включают без ограничения метиленметилиминогруппу (-CH2-N(CH3)-O-CH2-), тиодиэфирную, тионокарбаматную (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксановую (-O-SiH2-O-) и N,N'-диметилгидразиновую (-CH2-N(CH3)-N(CH3)-) группы. Модифицированные межнуклеозидные связи, в отличие от встречающихся в природе фосфатных связей, можно использовать для изменения, как правило, увеличения, устойчивости олигонуклеотида к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно получать в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Иллюстративные хиральные межнуклеозидные связи включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Специалистам в данной области хорошо известны способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор межнуклеозидных связей.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфотриэфирные, метилфосфонатные связи, MMI (3'-CH2-N(CH3)-O-5'), 3-амидную (3'-CH2-C(=O)-N(H)-5'), 4-амидную (3'-CH2-N(H)-C(=O)-5'), формацетальную (3'-O-CH2-O-5'), метоксипропильную и тиоформацетальную связи (3'-S-CH2-O-5'). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, включающие силоксановую (диалкилсилоксановую), карбоксилатную сложноэфирную, карбоксамидную, сульфонатную сложноэфирную и амидные связи (см., например: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; разделы 3 и 4, 40-65). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие комбинацию составляющих частей N, O, S и CH2.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи расположены в виде мотива, содержащего гэп. В таких вариантах осуществления межнуклеозидные связи в каждой из двух фланговых областей отличаются от межнуклеозидных связей в области гэпа. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи во флангах являются фосфодиэфирными, а межнуклеозидные связи в гэпе являются фосфотиоатными. Нуклеозидный мотив выбирают независимо, так что такие олигонуклеотиды, имеющие мотив из межнуклеозидных связей, содержащий гэп,

могут иметь или не иметь нуклеозидный мотив, содержащий гэп, и если они действительно имеют нуклеозидный мотив, содержащий гэп, то длина флангов и гэпа может быть или не быть одинаковой.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область, имеющую чередующийся мотив из межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область с однородно модифицированными межнуклеозидными связями. В определенных подобных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область, имеющую однородные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет однородные фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 6 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 8 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 10 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 12 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных подобных вариантах осуществления по меньшей мере один такой блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления по меньшей мере один такой блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько метилфосфонатных связей. В определенных вариантах осуществления

олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный нуклеозидный мотив, предусматривают мотив связей, содержащий связи, все из которых являются фосфотиоатными, за исключением одной или двух метилфосфонатных связей. В определенных вариантах осуществления одна метилфосфонатная связь находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный нуклеозидный мотив.

В определенных вариантах осуществления желательно упорядочить количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей и фосфодиэфирных межнуклеозидных связей для сохранения устойчивости к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно упорядочить количество и положение фосфотиоатных межнуклеозидных связей и количество и положение фосфодиэфирных межнуклеозидных связей для сохранения устойчивости к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей можно уменьшить, а количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей можно увеличить. В определенных вариантах осуществления количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей можно уменьшить, а количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей можно увеличить, при этом по-прежнему сохраняя устойчивость к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно уменьшить количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей, при этом по-прежнему поддерживая устойчивость к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно увеличить количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, при этом по-прежнему поддерживая устойчивость к действию нуклеаз.

3. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды могут иметь мотив, например, характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления характерный участок или мотив определяют модифицированные, немодифицированные и модифицированные разными способами

сахарные компоненты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления каждый характерный участок из сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей является независимым от других. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его мотива из сахаров, мотива из нуклеиновых оснований и/или мотива из межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив из нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

a. Некоторые мотивы из сахаров

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных компонентов, расположенных вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из сахаров. В некоторых случаях такие мотивы из сахаров включают без ограничения любые обсуждаемые в данном документе модификации сахаров.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую гэпмерный мотив, которая содержит две внешние области, или "фланги", и центральную или внутреннюю область, или "гэп", или состоят из нее. Три области гэпмерного мотива (5'-фланг, гэп и 3'-фланг) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные компоненты нуклеозидов каждого из флангов отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных компонентов нуклеозидов гэпа. В частности, по меньшей мере сахарные компоненты нуклеозидов каждого фланга, которые располагаются ближе всего к гэпу (нуклеозида 5'-фланга, наиболее близкого к 3'-концу, и нуклеозида 3'-фланга, наиболее близкого к 5'-концу), отличаются от сахарных компонентов соседних нуклеозидов гэпа, что таким образом определяет границу между флангами и гэпом (т. е. точку сочленения фланга и гэпа). В определенных вариантах осуществления все сахарные компоненты в гэпе являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или несколько нуклеозидов, имеющих сахарный компонент, который отличается от сахарного компонента одного или нескольких других нуклеозидов гэпа. В определенных вариантах осуществления все сахарные мотивы двух флангов являются одинаковыми (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-фланга отличается

от сахарного мотива 3'-фланга (асимметричный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 2-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 3-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления все нуклеозиды гэпмера являются модифицированными нуклеозидами.

В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 8-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 10 нуклеозидов. В определенном варианте осуществления каждый нуклеозид гэпа гэпмера является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления гэпмер является дезоксигэпмером. В таких вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэпа от каждой точки сочленения фланга и гэпа являются немодифицированными 2'-дезоксинуклеозидами, а нуклеозиды со стороны фланга от каждой точки сочленения фланга и гэпа являются модифицированными нуклеозидами. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого фланга является модифицированным нуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет полностью модифицированный мотив из сахаров, при этом каждый нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид области содержит модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный компонент, и такой участок называется в данном документе однородно модифицированным мотивом из сахаров. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид является однородно модифицированным олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида

содержит одинаковую 2'-модификацию.

b. Некоторые мотивы из нуклеиновых оснований

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеиновые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеиновых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин являются модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеиновые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок из модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления блок располагается на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок находится на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 5'-конце олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание. В определенных подобных вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления сахарный компонент указанного нуклеозида представляет собой 2'-дезоксирибозильный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание выбрано из 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

c. Некоторые мотивы из межнуклеозидных связей

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления фактически каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфатную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоат (P=S). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфотиоатной и фосфатной межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных подобных вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи во флангах являются немодифицированными фосфатными связями. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а мотив из межнуклеозидной связи содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном фланге, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не является концевой межнуклеозидной связью, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых таких вариантах осуществления все из фосфотиоатных связей являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все из фосфотиоатных связей во флангах представляют собой (*S*p)-фосфотиоаты, и гэп содержит по меньшей мере один мотив *S*p, *S*p, *R*p. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы из межнуклеозидных связей.

4. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления вышеприведенные модификации (сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеозидных связей) включены в состав модифицированного олигонуклеотида. В

определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их модификации, мотивам и значениям общей длины. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров является независимым от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив из сахаров, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или не соответствовать гэпмерному характеру модификаций сахаров. Например, межнуклеозидные связи во фланговых областях гэпмера из сахаров могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же, как межнуклеозидные связи в области гэпа мотива из сахаров, или отличными от них. Аналогичным образом, такие гэпмерные олигонуклеотиды могут содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гэпмерного характера модификаций сахаров. Кроме того, в некоторых случаях олигонуклеотид описывается общей длиной или диапазоном длин или длинами или диапазонами длин двух или более областей (например, областей из нуклеозидов, имеющих указанные модификации сахаров), при таких обстоятельствах может быть возможным выбрать для каждого диапазона такие количества, которые в результате обеспечивают олигонуклеотид, имеющий общую длину, выходящую за пределы указанного диапазона. При таких обстоятельствах должны быть удовлетворены требования к обоим элементам. Например, в определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-20 связанных нуклеозидов и имеет мотив из сахаров, состоящий из трех областей, A, B и C, где область A состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, область B состоит из 6-10 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, и область C состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров. Такие варианты осуществления не включают модифицированные олигонуклеотиды, в которых каждая из A и C состоит из 6 связанных нуклеозидов, а B состоит из 10 связанных нуклеозидов (несмотря на то, что эти количества нуклеозидов являются допустимыми согласно требованиям к A, B и C), поскольку общая длина такого олигонуклеотида составляет 22, что превышает верхний предел общей длины модифицированного олигонуклеотида (20). В данном документе, если в описании олигонуклеотида ничего не говорится относительно одного или нескольких параметров, то такой параметр не ограничен. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид, описываемый только как имеющий гэпмерный мотив из сахаров без дополнительного описания, может иметь любую длину, любой мотив из межнуклеозидных связей и любой

мотив из нуклеиновых оснований. Если не указано иное, все модификации являются независимыми от последовательности нуклеиновых оснований.

Некоторые конъюгированные соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид (модифицированный или немодифицированный) и необязательно одну или несколько конъюгированных групп и/или концевых групп или состоят из них. Конъюгированные группы состоят из одного или нескольких конъюгируемых компонентов и конъюгирующего линкера, который связывает конъюгируемый компонент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к любому одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены к нуклеозиду модифицированного олигонуклеотида в 2'-положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, присоединенные к любому одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 5'-конца олигонуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид соединения имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными матричной РНК (mRNA). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными смысловому транскрипту.

Примеры концевых групп включают без ограничения конъюгированные группы, кэп-группы, фосфатные компоненты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо являются модифицированными или немодифицированными.

A. Некоторые конъюгированные группы

В определенных вариантах осуществления к олигонуклеотидам ковалентно присоединены одна или несколько конъюгированных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или несколько свойств олигонуклеотида, к которому они присоединены, в том числе без ограничения фармакодинамические характеристики, фармакокинетические характеристики, стабильность, связывание, всасывание, распределение в тканях, распределение в клетках, поглощение клетками, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы придают новое свойство олигонуклеотиду, к которому они присоединены, например, флуорофоры или репортерные группы обеспечивают выявление олигонуклеотида.

Некоторые конъюгированные группы и конъюгированные компоненты были описаны ранее, например: холестериновый компонент (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, *3*, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538), алифатическая цепь, например додекандиоловые или ундециловые остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, *10*, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, *259*, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), полиаминная или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) или адамантануксусная кислота, пальмитиловый компонент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонилоксихолестериновый компонент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, *i*, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, *4*, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. *Конъюгированные компоненты*

Конъюгированные компоненты включают без ограничения интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы (например, GalNAc), витаминные компоненты, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, компоненты, представляющие собой холевую кислоту, фолат, липиды,

фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления конъюгируемый компонент предусматривает действующее лекарственное вещество, например аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (*S*)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенаминовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлортиазид, диазепин, индометицин, барбитурат, цефалоспорин, сульфамидное лекарственное средство, антидиабетическое средство, антибактериальное средство или антибиотик.

2. *Конъюгирующие линкеры*

Конъюгированные компоненты присоединены к олигонуклеотидам с помощью конъюгирующих линкеров. В некоторых соединениях конъюгированная группа предусматривает одинарную химическую связь (т. е. конъюгируемый компонент присоединен к олигонуклеотиду с помощью конъюгирующего линкера посредством одинарной связи). В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит цепочечную структуру, такую как гидрокарбильная цепь, или олигомер из повторяющихся звеньев, таких как этиленгликолевые, нуклеозидные или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, амино-, оксо-, амидной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и амидной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере один фосфоросодержащий компонент. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры, в том числе описанные выше конъюгирующие линкеры, представляют собой бифункциональные связывающие компоненты, например, известные из уровня техники как применимые для

присоединения конъюгированных групп к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий компонент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одна из функциональных групп выбрана для связывания с конкретным сайтом в соединении, а другая выбрана для связывания с конъюгированной группой. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем компоненте, включают без ограничения электрофилы для вступления в реакцию с нуклеофильными группами и нуклеофилы для вступления в реакцию с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие компоненты содержат одну или несколько групп, выбранных из амино, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры конъюгирующих линкеров включают без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (AHEX или AHA). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C_1-C_{10}-алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}-алкенил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10}-алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды являются модифицированными нуклеозидами. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, желательно, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от соединения после того, как оно достигнет ткани-мишени. Соответственно,

линкерные нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из связанных нуклеозидов в указанном количестве или диапазоне количеств и/или характеризующийся указанным процентом комплементарности по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте, и соединение также содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгирующий линкер, содержащий линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются при определении длины олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте. Например, соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) конъюгированную группу, содержащую 1-10 линкерных нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении превышает 30. В качестве альтернативы, соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и не содержать конъюгированную группу. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении не превышает 30. Если не указано иное, конъюгирующие линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы конъюгированная группа отщеплялась от олигонуклеотида. Например, при определенных обстоятельствах соединения, содержащие конкретный конъюгируемый компонент, лучше поглощаются клетками конкретного типа, однако после поглощения соединения желательно, чтобы конъюгированная группа расщеплялась с высвобождением неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, некоторые конъюгаты могут содержать один или несколько расщепляемых компонентов, как правило, в составе конъюгирующего линкера. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент

представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит группу атомов, имеющую одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется внутри клеточного или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обеих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной или дисульфидной. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь является одной или обеими из сложноэфирных в фосфодиэфирной связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и конъюгируемым компонентом или конъюгированную группу.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит один или несколько линкерных нуклеозидов или состоит из них. В определенных подобных вариантах осуществления один или несколько линкерных нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен либо к 3'-, либо к 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида посредством фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остальной части конъюгирующего линкера или конъюгируемому компоненту посредством фосфатной или фосфотиоатной связи. В определенных подобных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Соединения, описанные в данном документе, можно смешивать с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления

фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или подлежащей введению дозы.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений или их соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят из него. В определенных подобных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит подходящий фармацевтически приемлемые разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный физиологический раствор и одно или несколько соединений. В определенных вариантах осуществления такая фармацевтическая композиция состоит из стерильного физиологического раствора и одного или нескольких соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный физиологический раствор представляет собой физиологический раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильного PBS. В определенных вариантах осуществления стерильный PBS представляет собой PBS фармацевтической степени чистоты. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или подлежащей введению дозы.

Соединение, описанное в данном документе, нацеленное на нуклеиновую кислоту APOL1, можно применять в фармацевтических композициях путем объединения соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду, такую как стерильная вода, подходящая для инъекций. Соответственно, в одном варианте осуществления в описанных в данном документе способах применяют фармацевтическую композицию, содержащую соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту APOL1, и фармацевтически приемлемый разбавитель.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или состоит из него.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предусмотренные в данном документе, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров или любой другой олигонуклеотид, которые при введении животному, в том числе человеку, способны предоставить ему (непосредственно или опосредованно) их биологически активный метаболит или остаток. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. Соответственно, например, настоящее изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли таких пролекарств и другие биоэквиваленты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может предусматривать включение дополнительных нуклеозидов на одном или обоих концах соединения, которые отщепляются под действием эндогенных нуклеаз в организме с образованием активного соединения.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Некоторые отобранные соединения

У примерно 1930 новых сконструированных соединений и нескольких ранее раскрытых соединений с различными длиной, химическими структурами и мотивами тестировали их эффект в отношении mRNA APOL1 человека *in vitro* в нескольких типах клеток (пример 1). Из 1930 соединений, тестируемых в отношении эффективности в однократной дозе *in vitro*, 373 отобранных соединения тестировали в отношении дозозависимого подавления в клетках A431 (пример 2). Из 373 соединений, тестируемых в анализах зависимости ответа от дозы, 86 олигонуклеотидов были отобраны для исследования эффективности и переносимости *in vivo* у грызунов.

В моделях переносимости на грызунах *in vivo* измеряли значения массы тела и массы органов, маркеры функции печени (такие как аланинтрансаминаза, аспартаттрансаминаза и билирубин), гематологические маркеры (такие как HCT, число лейкоцитов, число тромбоцитов, число RBC, MCH и MCHC) и маркеры функции почек (такие как BUN и

креатинин). В модели на мышах, трансгенных по hAPOL1, измеряли снижение содержания mRNA hAPOL1 in vivo.

ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163 протестировали в отношении активности, фармакокинетического профиля и переносимости на макаках-крабоедах (пример 9). Обработка некоторыми соединениями вызывала снижение экспрессии mRNA APOL1 в ткани печени. В частности, обработка с помощью ION 904763 и ION 972190, которые обладают перекрестной реактивностью с последовательностью гена APOL1 макака-крабоеда, обуславливала значительное снижение экспрессии mRNA APOL1 в ткани печени по сравнению с PBS-контролем. Было отмечено, что ION 972190 вызывал наибольшее снижение экспрессии mRNA APOL1 по сравнению с PBS-контролем. Обезьяны хорошо переносили обработку соединениями, в частности обработку с помощью ION 972190.

Соответственно, в данном документе предусмотрены соединения с любыми одним или несколькими улучшенными свойствами. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются эффективными и переносимыми.

ПРИМЕРЫ

В приведенных ниже примерах описан способ скрининга для выявления лидерных соединений, нацеленных на APOL1. Например, для ION 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163 в результате показали высокую активность и переносимость. ION 972190 продемонстрировал высокую активность и переносимость.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

Несмотря на то, что в перечне последовательностей, прилагаемом к данной подаваемой заявке, каждая последовательность в соответствии с установленными требованиями идентифицирована как "РНК" либо как "ДНК", в действительности эти последовательности могут быть модифицированы с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое обозначение, как "РНК" или "ДНК", для описания модифицированных олигонуклеотидов, в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-OH-сахарный компонент и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-OH вместо природного 2'-H в ДНК), или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо природного урацила в РНК).

Соответственно, предложенные здесь последовательности нуклеиновых кислот, в том числе без ограничения приведенные в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию из природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая без ограничения такие нуклеиновые кислоты с модифицированными нуклеиновыми основаниями. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований "ATCGATCG", охватывает любые олигонуклеотиды, имеющие такую последовательность нуклеиновых оснований, независимо от того, являются ли они модифицированными или немодифицированными, в том числе без ограничения такие соединения, которые содержат основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность "AUCGAUCG", и соединения, имеющие несколько оснований ДНК и несколько оснований РНК, такие как "AUCGATCG", а также соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие как "AT^{m}CGAUCG", где ^{m}C указывает на цитозиновое основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и, могут таким образом образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S), как α или β, например, в случае аномеров сахаров, или как (D) или (L), например, в случае аминокислот и т. д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны как имеющие неопределенную стереохимию, включают все такие возможные изомеры, в том числе их стереослучайные и оптически чистые формы. Подобным образом включены все таутомерные формы соединений, представленных в данном документе, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что олигомерные соединения и модифицированные олигонуклеотиды, описанные в данном документе, включают соответствующие солевые формы.

Соединения, описанные в данном документе, включают вариации, в которых один или несколько атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения согласно данному документу, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием каждого из атомов водорода ^{1}H. Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно

данному документу, включают без ограничения: ^{2}H или ^{3}H вместо ^{1}H, ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C, ^{15}N вместо ^{14}N, ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O, а также ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S или ^{36}S вместо ^{32}S.

Хотя некоторые описанные в данном документе соединения, композиции и способы были конкретно описаны в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нижеследующие примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничение. Каждая из ссылок, упомянутая в настоящей заявке, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Пример 1. Антисмысловое подавление APOL1 человека в клетках A431

Разработаны антисмысловые олигонуклеотиды с различными химическими мотивами, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, и исследованы их эффекты в отношении mRNA APOL1 in vitro.

cEt-гэпмеры 3-10-3

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в приведенных ниже таблицах обозначены как cEt-гэпмеры 3-10-3. Гэпмеры имеют длину 16 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован фланговыми сегментами в 5'-направлении и в 3'-направлении, каждый из которых содержит по три нуклеозида. Каждый нуклеозид в 5'-концевом фланговом сегменте и каждый нуклеозид в 3'-концевом фланговом сегменте имеет cEt-модификацию. Все межнуклеозидные связи в каждом гэпмере являются фосфотиоатными (P=S) связями. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозин.

"Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности гена человека, на которую нацелен гэпмер. "Стоп-сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 3'-концу в последовательности гена человека, на которую нацелен гэпмер. Каждый из гэпмеров, перечисленных в приведенных ниже таблицах, нацелен либо на mRNA APOL1 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK NM_003661.3), либо на геномную последовательность APOL1 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK NT_011520.9 с отсеченными нуклеотидами 15986452-16001905). "n/a" указывает на то, что антисмысловой олигонуклеотид не нацеливается на такую конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки A431 при плотности

10000 клеток на лунку трансфицировали путем свободного поглощения с помощью 4000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека RTS35962 (прямая последовательность GCTACTCCTGCTGACTGATAATG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 10; обратная последовательность AAGGTTGTCCAGAGCTTTACG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; последовательность зонда TGCCCAGGAATGAGGCAGATGAG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12) применяли для измерения уровней mRNA. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток. Олигонуклеотиды, перечисленные в таблице 28, подвергали скринингу в дальнейших экспериментах.

Таблица 1

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAG CAGCATT	83	13
903425	23	38	516	531	AAGATATAC CGAGGAA	24	14
903457	124	139	617	632	TCCCCTGGCA GAGACT	54	15
903489	250	265	4543	4558	TCGCTCCAGC TTCCTC	55	16
903521	302	317	4777	4792	TTACTTTGAG GATCTC	48	17
903617	559	574	12650	12665	ACTGCTGGCC	76	18

					TTTATC		
903649	628	643	12719	12734	GGAGCCTTCT TATGTT	8	19
903681	669	684	12760	12775	GGTGCCTTTG TGGACC	0	20
903713	740	755	12831	12846	AGACCCATG CCGACGA	30	21
903745	810	825	12901	12916	AGCGGCTGT GATTCCC	46	22
903777	849	864	12940	12955	CTTTCCGTAG TCCATG	17	23
903809	930	945	13021	13036	ACCCAAAAA CTCCCTC	82	24
903841	1007	1022	13098	13113	GCACGGATG TCCTTCC	57	25
903873	1083	1098	13174	13189	GATTGGCTCA GTGACC	59	26
903905	1126	1141	13217	13232	TGGGTTCATT AACCCT	3	27
903937	1211	1226	13302	13317	ACGAGGTAG ACTACAT	76	28
903969	1344	1359	13435	13450	TTCTTGGTCC GCCTGC	84	29
904001	1719	1734	13810	13825	AATGTTTGCA TTTGGG	98	30
904033	1798	1813	13889	13904	GTGCTCAGCT ATGGAA	90	31
904065	1925	1940	14016	14031	TAGTCTAAAG TAAACT	26	32
904097	2283	2298	14374	14389	GCTGGTTCCT TCAAGC	25	33
904129	2412	2427	14503	14518	CATTCTTCGG AGGACA	78	34

904161	2510	2525	14601	14616	TCAGGAAGC CGCTGCC	58	35
904193	2599	2614	14690	14705	ACCTGCCCTT CAGTGT	52	36
904225	2723	2738	14814	14829	CTGTTTACTT ACCGGG	83	37
904257	2804	2819	14895	14910	TCAATCCTGG GCGGCG	85	38
904321	N/A	N/A	1373	1388	CATGATTGCA AAGCTG	89	39
904353	N/A	N/A	836	851	GCTTTGTGAA CCCATC	58	40
904385	N/A	N/A	2479	2494	CAAGCCCAG TCCAATT	23	41
904417	N/A	N/A	2988	3003	GATGTTTGTC TTCTGG	88	42
904449	N/A	N/A	4339	4354	GCCAGTGTGT ATTGCA	40	43
904481	N/A	N/A	4711	4726	ACAAATTGTG GGATCA	0	44
904513	N/A	N/A	5057	5072	CTAGGTGCCA GGGTAG	47	45
904545	N/A	N/A	5114	5129	CCCCCCCCCC GCTGAT	9	46
904577	N/A	N/A	5292	5307	GGGCCACTC AGAGCAA	0	47
904609	N/A	N/A	5357	5372	GTGGCAAAG GACAGAC	72	48
904641	N/A	N/A	5489	5504	CCCTATTGTG TGGCAG	66	49
904673	N/A	N/A	5681	5696	TTTTTCTTTG ACCGGG	74	50
904705	N/A	N/A	5765	5780	CGAAGCCTCC	65	51

					TCCAGT		
904737	N/A	N/A	5806	5821	CACCCGATA AACCTTG	67	52
904769	N/A	N/A	5861	5876	AGGCAGTTTT GTAAGT	76	53
904801	N/A	N/A	5932	5947	ATTCGGAGA CCTCCCT	5	54
904833	N/A	N/A	5964	5979	CCTGGGCAA GGCTAAG	35	55
904865	N/A	N/A	6137	6152	TTACTCCACA CCTTAA	39	56
904897	N/A	N/A	6205	6220	TTTGGTACAA AACTGC	71	57
904929	N/A	N/A	6260	6275	TGTCTCACTA AACCCC	69	58
904961	N/A	N/A	6328	6343	GACCAGTGA GATCCAA	85	59
904993	N/A	N/A	6401	6416	ACCACCTGTA GGGACA	50	60
905025	N/A	N/A	6541	6556	GGGTACTTCT GTTAGA	82	61
905057	N/A	N/A	6599	6614	CAGCTGTAAC CCCCTG	44	62
905089	N/A	N/A	6647	6662	CAGCCCTGA AACATTC	13	63
905121	N/A	N/A	6793	6808	GCGATTGTCT TGTTTT	93	64
905153	N/A	N/A	6878	6893	GCCGTGGCA ACTCTGT	0	65
905185	N/A	N/A	6994	7009	GGGTCGGCT GAGTGCT	61	66
905217	N/A	N/A	7156	7171	ACCTCCATGT TGCCTC	42	67

905249	N/A	N/A	7243	7258	GCTGGTCTTG GGCACT	34	68
905281	N/A	N/A	7338	7353	CTTATAGCTT ACCTGT	27	69
905313	N/A	N/A	7474	7489	GAGTCACCG CCCAAAA	59	70
905345	N/A	N/A	7842	7857	TTGCCGTGCA CACACA	19	71
905377	N/A	N/A	7937	7952	GTTTGCAGGG ATCTGG	86	72
905409	N/A	N/A	8000	8015	CAAAGAACT CAAGTCA	85	73
905441	N/A	N/A	8087	8102	ACTGCTCCCT GTAATC	38	74
905473	N/A	N/A	8174	8189	TGTGTTTAGG CATTCA	87	75
905505	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	96	76
905537	N/A	N/A	8385	8400	ATGCCTGTTG GGTCAA	64	77
905569	N/A	N/A	8455	8470	GCACCAACA TGAAGTG	71	78
905601	N/A	N/A	8625	8640	ACCCTTTTGG CACCTT	94	79
905633	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	94	80
905665	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACT CAGGTG	93	81
905697	N/A	N/A	8890	8905	GTTTTATGGA GTCATT	95	82
905729	N/A	N/A	8959	8974	GTGCATAAC AGCCATT	19	83

Таблица 2

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAG CAGCATT	85	13
903424	22	37	515	530	AGATATACC GAGGAAT	3	84
903456	79	94	572	587	GGATCCCAC CTCCAGT	9	85
903488	227	242	4520	4535	ACTCCCACA CCAAGGA	27	86
903520	301	316	4776	4791	TACTTTGAGG ATCTCC	65	87
903616	558	573	12649	12664	CTGCTGGCCT TTATCG	0	88
903648	627	642	12718	12733	GAGCCTTCTT ATGTTA	27	89
903680	668	683	12759	12774	GTGCCTTTGT GGACCT	24	90
903712	739	754	12830	12845	GACCCATGC CGACGAG	46	91
903744	809	824	12900	12915	GCGGCTGTG ATTCCCA	0	92
903776	848	863	12939	12954	TTTCCGTAGT CCATGG	20	93
903808	914	929	13005	13020	ACCTCCTTCA ATTTGT	61	94
903840	1006	1021	13097	13112	CACGGATGT	69	95

					CCTTCCC		
903872	1082	1097	13173	13188	ATTGGCTCA GTGACCC	88	96
903904	1125	1140	13216	13231	GGGTTCATTA ACCCTC	22	97
903936	1210	1225	13301	13316	CGAGGTAGA CTACATC	63	98
903968	1343	1358	13434	13449	TCTTGGTCCG CCTGCA	66	99
904000	1717	1732	13808	13823	TGTTTGCATT TGGGTC	99	100
904032	1797	1812	13888	13903	TGCTCAGCTA TGGAAA	77	101
904064	1924	1939	14015	14030	AGTCTAAAG TAAACTG	18	102
904096	2282	2297	14373	14388	CTGGTTCCTT CAAGCC	77	103
904128	2411	2426	14502	14517	ATTCTTCGGA GGACAT	71	104
904160	2508	2523	14599	14614	AGGAAGCCG CTGCCTG	0	105
904192	2596	2611	14687	14702	TGCCCTTCAG TGTTCA	47	106
904224	2722	2737	14813	14828	TGTTTACTTA CCGGGT	91	107
904256	2803	2818	14894	14909	CAATCCTGG GCGGCGA	79	108
904320	N/A	N/A	1372	1387	ATGATTGCA AAGCTGG	75	109
904352	N/A	N/A	828	843	AACCCATCT GAGCTGT	34	110
904384	N/A	N/A	2476	2491	GCCCAGTCC AATTGTG	14	111

904416	N/A	N/A	2970	2985	ACTCCATGC AGCAAGG	71	112
904448	N/A	N/A	4322	4337	GTCTGCGAT GTGCAGA	21	113
904480	N/A	N/A	4705	4720	TGTGGGATC AAATGTG	0	114
904512	N/A	N/A	5056	5071	TAGGTGCCA GGGTAGG	68	115
904544	N/A	N/A	5113	5128	CCCCCCCCCG CTGATT	16	116
904576	N/A	N/A	5291	5306	GGCCACTCA GAGCAAA	0	117
904608	N/A	N/A	5355	5370	GGCAAAGGA CAGACCG	9	118
904640	N/A	N/A	5466	5481	CCAGGCCAG GTAGCCG	21	119
904672	N/A	N/A	5666	5681	GGGTATTTTA GATGAC	76	120
904704	N/A	N/A	5764	5779	GAAGCCTCC TCCAGTT	68	121
904736	N/A	N/A	5805	5820	ACCCGATAA ACCTTGT	73	122
904768	N/A	N/A	5860	5875	GGCAGTTTTG TAAGTG	81	123
904800	N/A	N/A	5931	5946	TTCGGAGAC CTCCCTA	33	124
904832	N/A	N/A	5963	5978	CTGGGCAAG GCTAAGT	1	125
904864	N/A	N/A	6136	6151	TACTCCACAC CTTAAT	18	126
904896	N/A	N/A	6204	6219	TTGGTACAA AACTGCA	68	127
904928	N/A	N/A	6259	6274	GTCTCACTAA	71	128

					ACCCCA		
904960	N/A	N/A	6327	6342	ACCAGTGAG ATCCAAC	87	129
904992	N/A	N/A	6377	6392	GGATGGGCC CACAGGA	39	130
905024	N/A	N/A	6540	6555	GGTACTTCTG TTAGAT	37	131
905056	N/A	N/A	6598	6613	AGCTGTAAC CCCCTGA	54	132
905088	N/A	N/A	6646	6661	AGCCCTGAA ACATTCC	39	133
905120	N/A	N/A	6792	6807	CGATTGTCTT GTTTTT	96	134
905152	N/A	N/A	6877	6892	CCGTGGCAA CTCTGTA	22	135
905184	N/A	N/A	6992	7007	GTCGGCTGA GTGCTCT	35	136
905216	N/A	N/A	7152	7167	CCATGTTGCC TCTGTC	62	137
905248	N/A	N/A	7242	7257	CTGGTCTTGG GCACTC	25	138
905280	N/A	N/A	7336	7351	TATAGCTTAC CTGTGG	59	139
905312	N/A	N/A	7472	7487	GTCACCGCC CAAAACC	51	140
905344	N/A	N/A	7840	7855	GCCGTGCAC ACACAAG	29	141
905376	N/A	N/A	7929	7944	GGATCTGGG AATTATG	65	142
905408	N/A	N/A	7999	8014	AAAGAACTC AAGTCAG	91	143
905440	N/A	N/A	8085	8100	TGCTCCCTGT AATCAC	55	144

905472	N/A	N/A	8173	8188	GTGTTTAGGC ATTCAG	72	145
905504	N/A	N/A	8318	8333	ATGAAATTA TTGGTTC	82	146
905536	N/A	N/A	8384	8399	TGCCTGTTGG GTCAAA	43	147
905568	N/A	N/A	8454	8469	CACCAACAT GAAGTGA	0	148
905600	N/A	N/A	8624	8639	CCCTTTTGGC ACCTTC	95	149
905632	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAG GGCTAG	57	150
905664	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTC AGGTGA	62	151
905696	N/A	N/A	8887	8902	TTATGGAGTC ATTAGT	79	152
905728	N/A	N/A	8958	8973	TGCATAACA GCCATTG	0	153

Таблица 3

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAA GCAGCATT	81	13
903428	26	41	519	534	CCCAAGAT ATACCGAG	24	154
903460	130	145	623	638	GAATCTTCC CCTGGCA	55	155

903492	255	270	N/A	N/A	CACCCTCGC TCCAGCT	44	156
903524	322	337	4797	4812	CAGCCCAGT CACCGAG	14	157
903620	562	577	12653	12668	TGTACTGCT GGCCTTT	68	158
903652	631	646	12722	12737	CACGGAGC CTTCTTAT	31	159
903684	672	687	12763	12778	GGTGGTGCC TTTGTGG	0	160
903716	743	758	12834	12849	GCCAGACC CATGCCGA	39	161
903748	813	828	12904	12919	CAAAGCGG CTGTGATT	21	162
903780	852	867	12943	12958	CTTCTTTCC GTAGTCC	32	163
903812	936	951	13027	13042	GTTCTCACC CAAAAAC	20	164
903844	1011	1026	13102	13117	GAGGGCAC GGATGTCC	39	165
903876	1086	1101	13177	13192	TGAGATTGG CTCAGTG	64	166
903908	1129	1144	13220	13235	TGCTGGGTT CATTAAC	6	167
903940	1231	1246	13322	13337	GTAAGTGCT TTGATTC	93	168
903972	1347	1362	13438	13453	CAGTTCTTG GTCCGCC	79	169
904004	1743	1758	13834	13849	TCACCCTCT TTATCCC	76	170
904036	1801	1816	13892	13907	GCTGTGCTC AGCTATG	35	171
904068	1929	1944	14020	14035	TCTTTAGTC	0	172

					TAAAGTA		
904100	2336	2351	14427	14442	TAACTCTTG GGCTTTC	73	173
904132	2415	2430	14506	14521	CTTCATTCT TCGGAGG	34	174
904164	2513	2528	14604	14619	TCATCAGGA AGCCGCT	73	175
904196	2613	2628	14704	14719	GGCCATGG CCCACCAC	0	176
904228	2766	2781	14857	14872	AGCTTCCTC CCAATGC	24	177
904260	2807	2822	14898	14913	AGGTCAATC CTGGGCG	58	178
904324	N/A	N/A	1376	1391	TCTCATGAT TGCAAAG	69	179
904356	N/A	N/A	871	886	GTCTCAGCA GTCAAAA	62	180
904388	N/A	N/A	2518	2533	TTGGTTCCT AGAAGAA	36	181
904420	N/A	N/A	3414	3429	ACTGAGGG TATATGAA	82	182
904452	N/A	N/A	4361	4376	GTGTGATAA CTAGCTG	86	183
904484	N/A	N/A	4738	4753	TTTTGTTGC ACCCTTG	83	184
904516	N/A	N/A	5065	5080	GTCATTTGC TAGGTGC	90	185
904548	N/A	N/A	5173	5188	TGGTCAACC TCCTCTC	0	186
904580	N/A	N/A	5305	5320	ATACATTCC CACAGGG	22	187
904612	N/A	N/A	5393	5408	AGGGAGGT AAGGAGCG	26	188

904644	N/A	N/A	5492	5507	AGGCCCTAT TGTGTGG	0	189
904676	N/A	N/A	5694	5709	ATTGGGCCT CAGATTT	57	190
904708	N/A	N/A	5768	5783	GCACGAAG CCTCCTCC	60	191
904740	N/A	N/A	5809	5824	ATTCACCCG ATAAACC	47	192
904772	N/A	N/A	5870	5885	AACCCAAA CAGGCAGT	69	193
904804	N/A	N/A	5935	5950	TGTATTCGG AGACCTC	47	194
904836	N/A	N/A	5967	5982	AAACCTGG GCAAGGCT	23	195
904868	N/A	N/A	6141	6156	ATGCTTACT CCACACC	75	196
904900	N/A	N/A	6211	6226	CCCATGTTT GGTACAA	54	197
904932	N/A	N/A	6263	6278	CCTTGTCTC ACTAAAC	73	198
904964	N/A	N/A	6332	6347	CTAAGACC AGTGAGAT	58	199
904996	N/A	N/A	6404	6419	GAAACCAC CTGTAGGG	53	200
905028	N/A	N/A	6544	6559	GATGGGTA CTTCTGTT	88	201
905060	N/A	N/A	6605	6620	TTAGAACA GCTGTAAC	50	202
905092	N/A	N/A	6684	6699	GGGCTGGT GGATATAA	0	203
905124	N/A	N/A	6796	6811	CGAGCGATT GTCTTGT	76	204
905156	N/A	N/A	6881	6896	GTTGCCGTG	21	205

					GCAACTC		
905188	N/A	N/A	7039	7054	GAGTTTTTC CTCAGTC	49	206
905220	N/A	N/A	7161	7176	GAGGCACC TCCATGTT	41	207
905252	N/A	N/A	7260	7275	CAAAGGAG ATTCCTCC	35	208
905284	N/A	N/A	7342	7357	CTCCCTTAT AGCTTAC	62	209
905316	N/A	N/A	7477	7492	CGAGAGTC ACCGCCCA	72	210
905348	N/A	N/A	7845	7860	TTCTTGCCG TGCACAC	10	211
905380	N/A	N/A	7943	7958	CGTGTGGTT TGCAGGG	72	212
905412	N/A	N/A	8008	8023	TAGGTCTAC AAAGAAC	71	213
905444	N/A	N/A	8090	8105	TGGACTGCT CCCTGTA	13	214
905476	N/A	N/A	8177	8192	AGATGTGTT TAGGCAT	96	215
905508	N/A	N/A	8330	8345	CATCATTGG GTTATGA	37	216
905540	N/A	N/A	8388	8403	CACATGCCT GTTGGGT	48	217
905572	N/A	N/A	8466	8481	TTTTCAGCT CAGCACC	49	218
905604	N/A	N/A	8633	8648	AGACTCCA ACCCTTTT	53	219
905636	N/A	N/A	8746	8761	TAATTCTAT TAGAGGG	83	220
905668	N/A	N/A	8833	8848	TGAAGCTTT AAACTCA	18	221

905700	N/A	N/A	8895	8910	GACTTGTTTTATGGAG	87	222
905732	N/A	N/A	8962	8977	GGAGTGCATAACAGCC	0	223

Таблица 4

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	85	13
903429	27	42	520	535	CCCCAAGATATACCGA	0	224
903461	131	146	624	639	GGAATCTTCCCCTGGC	51	225
903493	256	271	N/A	N/A	GCACCCTCGCTCCAGC	24	226
903525	323	338	4798	4813	GCAGCCCAGTCACCGA	0	227
903621	563	578	12654	12669	CTGTACTGCTGGCCTT	87	228
903653	632	647	12723	12738	GCACGGAGCCTTCTTA	33	229
903685	673	688	12764	12779	TGGTGGTGCCTTTGTG	0	230
903717	744	759	12835	12850	TGCCAGACCCATGCCG	48	231
903749	817	832	12908	12923	CGGTCAAAGCGGCTGT	71	232
903781	853	868	12944	12959	ACTTCTTTCCGTA	6	233

					GTC		
903813	940	955	13031	13046	ATATGTTCTCACCCAA	77	234
903845	1012	1027	13103	13118	TGAGGGCACGGATGTC	67	235
903877	1090	1105	13181	13196	CAGCTGAGATTGGCTC	19	236
903909	1130	1145	13221	13236	ATGCTGGGTTCATTAA	28	237
903941	1233	1248	13324	13339	ATGTAAGTGCTTTGAT	74	238
903973	1348	1363	13439	13454	ACAGTTCTTGGTCCGC	92	239
904005	1744	1759	13835	13850	CTCACCCTCTTTATCC	50	240
904037	1827	1842	13918	13933	CTGCCATCTGCATTAA	54	241
904069	1942	1957	14033	14048	CCCCCCAATATATTCT	67	242
904101	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	90	243
904133	2416	2431	14507	14522	ACTTCATTCTTCGGAG	27	244
904165	2514	2529	14605	14620	ATCATCAGGAAGCCGC	92	245
904197	2614	2629	14705	14720	TGGCCATGGCCCACCA	10	246
904229	2767	2782	14858	14873	GAGCTTCCTCCCAATG	0	247
904261	2839	2854	14930	14945	ATGAGTAGGTGAGTTT	84	248
904325	N/A	N/A	1378	1393	AATCTCATGATTGCAA	70	249

904357	N/A	N/A	872	887	TGTCTCAGCAGTCAAA	69	250
904389	N/A	N/A	2519	2534	TTTGGTTCCTAGAAGA	25	251
904421	N/A	N/A	3417	3432	ACAACTGAGGGTATAT	80	252
904453	N/A	N/A	4366	4381	AGCATGTGTGATAACT	88	253
904485	N/A	N/A	4818	4833	TACCTGGGTCCATGGT	6	254
904517	N/A	N/A	5067	5082	GAGTCATTTGCTAGGT	90	255
904549	N/A	N/A	5175	5190	GCTGGTCAACCTCCTC	40	256
904581	N/A	N/A	5306	5321	GATACATTCCCACAGG	60	257
904613	N/A	N/A	5394	5409	AAGGGAGGTAAGGAGC	15	258
904645	N/A	N/A	5493	5508	GAGGCCCTATTGTGTG	13	259
904677	N/A	N/A	5695	5710	TATTGGGCCTCAGATT	17	260
904709	N/A	N/A	5769	5784	AGCACGAAGCCTCCTC	60	261
904741	N/A	N/A	5813	5828	TCATATTCACCCGATA	76	262
904773	N/A	N/A	5872	5887	TAAACCCAAACAGGCA	76	263
904805	N/A	N/A	5936	5951	CTGTATTCGGAGACCT	54	264
904837	N/A	N/A	5970	5985	CAAAAACCTGGGCAAG	56	265
904869	N/A	N/A	6142	6157	TATGCTTACTCCA	57	266

					CAC		
904901	N/A	N/A	6213	6228	TGCCCATGTTTGGTAC	7	267
904933	N/A	N/A	6265	6280	CTCCTTGTCTCACTAA	50	268
904965	N/A	N/A	6333	6348	GCTAAGACCAGTGAGA	67	269
904997	N/A	N/A	6405	6420	TGAAACCACCTGTAGG	38	270
905029	N/A	N/A	6545	6560	AGATGGGTACTTCTGT	89	271
905061	N/A	N/A	6607	6622	CTTTAGAACAGCTGTA	57	272
905093	N/A	N/A	6698	6713	TTCTTGATGTGGTGGG	92	273
905125	N/A	N/A	6797	6812	GCGAGCGATTGTCTTG	59	274
905157	N/A	N/A	6882	6897	GGTTGCCGTGGCAACT	0	275
905189	N/A	N/A	7043	7058	GGGAGAGTTTTTCCTC	14	276
905221	N/A	N/A	7162	7177	TGAGGCACCTCCATGT	0	277
905253	N/A	N/A	7261	7276	GCAAAGGAGATTCCTC	61	278
905285	N/A	N/A	7343	7358	TCTCCCTTATAGCTTA	71	279
905317	N/A	N/A	7478	7493	GCGAGAGTCACCGCCC	0	280
905349	N/A	N/A	7846	7861	TTTCTTGCCGTGCACA	17	281
905381	N/A	N/A	7957	7972	AGCTGCCACCAAAACG	25	282

905413	N/A	N/A	8009	8024	GTAGGTCTACAAAGAA	79	283
905445	N/A	N/A	8091	8106	CTGGACTGCTCCCTGT	20	284
905477	N/A	N/A	8178	8193	CAGATGTGTTTAGGCA	97	285
905509	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	82	286
905541	N/A	N/A	8389	8404	CCACATGCCTGTTGGG	1	287
905573	N/A	N/A	8472	8487	GAATCCTTTTCAGCTC	63	288
905605	N/A	N/A	8634	8649	CAGACTCCAACCCTTT	49	289
905637	N/A	N/A	8747	8762	CTAATTCTATTAGAGG	35	290
905669	N/A	N/A	8835	8850	GCTGAAGCTTTAAACT	7	291
905701	N/A	N/A	8899	8914	GTGGGACTTGTTTTAT	72	292
905733	N/A	N/A	8963	8978	GGGAGTGCATAACAGC	30	293

Таблица 5

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	85	13
903430	28	43	521	536	TCCCCAAGATAT	0	294

					ACCG		
903462	132	147	625	640	AGGAATCTTCCC CTGG	0	295
903494	257	272	N/A	N/A	TGCACCCTCGCTC CAG	6	296
903526	324	339	4799	4814	AGCAGCCCAGTC ACCG	0	297
903622	564	579	12655	12670	TCTGTACTGCTGG CCT	46	298
903654	633	648	12724	12739	GGCACGGAGCCT TCTT	13	299
903686	674	689	12765	12780	ATGGTGGTGCCTT TGT	0	300
903718	745	760	12836	12851	GTGCCAGACCCA TGCC	32	301
903750	818	833	12909	12924	CCGGTCAAAGCG GCTG	0	302
903782	854	869	12945	12960	CACTTCTTTCCGT AGT	0	303
903814	941	956	13032	13047	GATATGTTCTCAC CCA	94	304
903846	1013	1028	13104	13119	CTGAGGGCACGG ATGT	65	305
903878	1091	1106	13182	13197	TCAGCTGAGATT GGCT	0	306
903910	1131	1146	13222	13237	GATGCTGGGTTC ATTA	0	307
903942	1235	1250	13326	13341	TCATGTAAGTGCT TTG	85	308
903974	1349	1364	13440	13455	CACAGTTCTTGGT CCG	89	309
904006	1747	1762	13838	13853	TACCTCACCCTCT TTA	66	310

904038	1828	1843	13919	13934	ACTGCCATCTGCATTA	0	311
904070	1943	1958	14034	14049	GCCCCCCAATATATTC	29	312
904102	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	90	313
904134	2417	2432	14508	14523	GACTTCATTCTTCGGA	85	314
904166	2515	2530	14606	14621	CATCATCAGGAAGCCG	88	315
904198	2615	2630	14706	14721	ATGGCCATGGCCCACC	0	316
904230	2768	2783	14859	14874	TGAGCTTCCTCCCAAT	35	317
904262	2840	2855	14931	14946	GATGAGTAGGTGAGTT	82	318
904326	N/A	N/A	1379	1394	GAATCTCATGATTGCA	68	319
904358	N/A	N/A	919	934	AGATGGGCACCCCCAA	3	320
904390	N/A	N/A	2533	2548	TTCCGGGAAGTGACTT	27	321
904422	N/A	N/A	3539	3554	AACACCAATTAGTACA	64	322
904454	N/A	N/A	4384	4399	CAATGACCAGGGCCTG	30	323
904486	N/A	N/A	4822	4837	AGCCTACCTGGGTCCA	0	324
904518	N/A	N/A	5068	5083	TGAGTCATTTGCTAGG	48	325
904550	N/A	N/A	5194	5209	GAGGTGACAGGTCGGG	33	326
904582	N/A	N/A	5307	5322	CGATACATTCCC	29	327

					ACAG		
904614	N/A	N/A	5406	5421	ATGGTACAGGAG AAGG	89	328
904646	N/A	N/A	5494	5509	GGAGGCCCTATT GTGT	10	329
904678	N/A	N/A	5696	5711	CTATTGGGCCTCA GAT	49	330
904710	N/A	N/A	5771	5786	ATAGCACGAAGC CTCC	72	331
904742	N/A	N/A	5814	5829	TTCATATTCACCC GAT	66	332
904774	N/A	N/A	5873	5888	GTAAACCCAAAC AGGC	71	333
904806	N/A	N/A	5937	5952	CCTGTATTCGGA GACC	66	334
904838	N/A	N/A	5972	5987	ATCAAAAACCTG GGCA	75	335
904870	N/A	N/A	6143	6158	TTATGCTTACTCC ACA	71	336
904902	N/A	N/A	6214	6229	ATGCCCATGTTTG GTA	0	337
904934	N/A	N/A	6266	6281	CCTCCTTGTCTCA CTA	0	338
904966	N/A	N/A	6334	6349	AGCTAAGACCAG TGAG	21	339
904998	N/A	N/A	6406	6421	CTGAAACCACCT GTAG	47	340
905030	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTACT TCTG	41	341
905062	N/A	N/A	6609	6624	GCCTTTAGAACA GCTG	23	342
905094	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTTGATGTG GTG	98	343

905126	N/A	N/A	6798	6813	GGCGAGCGATTG TCTT	84	344
905158	N/A	N/A	6883	6898	TGGTTGCCGTGG CAAC	0	345
905190	N/A	N/A	7059	7074	ATCATCTTGTTTT GGG	80	346
905222	N/A	N/A	7163	7178	TTGAGGCACCTC CATG	0	347
905254	N/A	N/A	7263	7278	ATGCAAAGGAGA TTCC	28	348
905286	N/A	N/A	7344	7359	TTCTCCCTTATAG CTT	33	349
905318	N/A	N/A	7479	7494	AGCGAGAGTCAC CGCC	4	350
905350	N/A	N/A	7847	7862	GTTTCTTGCCGTG CAC	22	351
905382	N/A	N/A	7960	7975	GTCAGCTGCCAC CAAA	76	352
905414	N/A	N/A	8010	8025	GGTAGGTCTACA AAGA	78	353
905446	N/A	N/A	8095	8110	GAGGCTGGACTG CTCC	0	354
905478	N/A	N/A	8179	8194	CCAGATGTGTTTA GGC	87	355
905510	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGG TTAT	92	356
905542	N/A	N/A	8390	8405	GCCACATGCCTG TTGG	0	357
905574	N/A	N/A	8481	8496	GAGAGGAATGAA TCCT	37	358
905606	N/A	N/A	8644	8659	GAGTCCTCCCCA GACT	0	359
905638	N/A	N/A	8750	8765	GCTCTAATTCTAT	0	360

					TAG		
905670	N/A	N/A	8836	8851	TGCTGAAGCTTTAAAC	13	361
905702	N/A	N/A	8900	8915	TGTGGGACTTGTTTTA	64	362
905734	N/A	N/A	8965	8980	GTGGGAGTGCATAACA	0	363

Таблица 6

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	80	13
903431	29	44	522	537	GTCCCCAAGATATACC	2	364
903463	135	150	628	643	CCAAGGAATCTTCCCC	53	365
903495	258	273	N/A	N/A	TTGCACCCTCGCTCCA	25	366
903527	329	344	4804	4819	GTGCCAGCAGCCCAGT	0	367
903623	565	580	12656	12671	TTCTGTACTGCTGGCC	15	368
903655	634	649	12725	12740	GGGCACGGAGCCTTCT	0	369
903687	675	690	12766	12781	GATGGTGGTGCCTTTG	0	370
903719	746	761	12837	12852	GGTGCCAGACCCATGC	0	371

903751	819	834	12910	12925	CCCGGTCAAAGC GGCT	0	372
903783	855	870	12946	12961	CCACTTCTTTCCG TAG	51	373
903815	946	961	13037	13052	AGTTGGATATGT TCTC	81	374
903847	1014	1029	13105	13120	TCTGAGGGCACG GATG	24	375
903879	1092	1107	13183	13198	TTCAGCTGAGAT TGGC	49	376
903911	1132	1147	13223	13238	GGATGCTGGGTT CATT	41	377
903943	1236	1251	13327	13342	CTCATGTAAGTG CTTT	81	378
903975	1351	1366	13442	13457	GTCACAGTTCTTG GTC	54	379
904007	1748	1763	13839	13854	TTACCTCACCCTC TTT	64	380
904039	1829	1844	13920	13935	CACTGCCATCTG CATT	57	381
904071	1944	1959	14035	14050	GGCCCCCCAATA TATT	0	382
904103	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCT TGG	93	383
904135	2418	2433	14509	14524	AGACTTCATTCTT CGG	69	384
904167	2516	2531	14607	14622	CCATCATCAGGA AGCC	87	385
904199	2620	2635	14711	14726	GGACCATGGCCA TGGC	0	386
904231	2772	2787	14863	14878	GATCTGAGCTTC CTCC	44	387
904263	2841	2856	14932	14947	TGATGAGTAGGT	81	388

					GAGT		
904327	N/A	N/A	1380	1395	TGAATCTCATGATTGC	75	389
904359	N/A	N/A	1002	1017	GTGTGGCCTGGCCATA	0	390
904391	N/A	N/A	2544	2559	CGGTTGGTCAATTCCG	0	391
904423	N/A	N/A	3741	3756	CAGAGGCTATCAACAA	90	392
904455	N/A	N/A	4391	4406	GTTCTGACAATGACCA	50	393
904487	N/A	N/A	4830	4845	AGGAGGTGAGCCTACC	0	394
904519	N/A	N/A	5069	5084	TTGAGTCATTTGCTAG	47	395
904551	N/A	N/A	5196	5211	GGGAGGTGACAGGTCG	36	396
904583	N/A	N/A	5309	5324	CCCGATACATTCCCAC	50	397
904615	N/A	N/A	5407	5422	CATGGTACAGGAGAAG	32	398
904647	N/A	N/A	5495	5510	GGGAGGCCCTATTGTG	14	399
904679	N/A	N/A	5697	5712	TCTATTGGGCCTCAGA	15	400
904711	N/A	N/A	5772	5787	CATAGCACGAAGCCTC	70	401
904743	N/A	N/A	5815	5830	TTTCATATTCACCCGA	87	402
904775	N/A	N/A	5874	5889	GGTAAACCCAAACAGG	54	403
904807	N/A	N/A	5938	5953	ACCTGTATTCGGAGAC	58	404

904839	N/A	N/A	5974	5989	GCATCAAAAACC TGGG	52	405
904871	N/A	N/A	6144	6159	CTTATGCTTACTC CAC	85	406
904903	N/A	N/A	6215	6230	TATGCCCATGTTT GGT	51	407
904935	N/A	N/A	6268	6283	ACCCTCCTTGTCT CAC	37	408
904967	N/A	N/A	6335	6350	CAGCTAAGACCA GTGA	65	409
904999	N/A	N/A	6407	6422	GCTGAAACCACC TGTA	66	410
905031	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTAC TTCT	89	411
905063	N/A	N/A	6610	6625	GGCCTTTAGAAC AGCT	0	412
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATG TGG	98	413
905127	N/A	N/A	6799	6814	GGGCGAGCGATT GTCT	16	414
905159	N/A	N/A	6884	6899	TTGGTTGCCGTG GCAA	6	415
905191	N/A	N/A	7060	7075	GATCATCTTGTTT TGG	51	416
905223	N/A	N/A	7164	7179	CTTGAGGCACCT CCAT	35	417
905255	N/A	N/A	7264	7279	CATGCAAAGGAG ATTC	0	418
905287	N/A	N/A	7345	7360	ATTCTCCCTTATA GCT	15	419
905319	N/A	N/A	7480	7495	CAGCGAGAGTCA CCGC	0	420
905351	N/A	N/A	7848	7863	TGTTTCTTGCCGT	34	421

					GCA		
905383	N/A	N/A	7963	7978	GAAGTCAGCTGCCACC	87	422
905415	N/A	N/A	8011	8026	TGGTAGGTCTACAAAG	76	423
905447	N/A	N/A	8109	8124	GACCATTCCCAGCAGA	65	424
905479	N/A	N/A	8180	8195	TCCAGATGTGTTTAGG	83	425
905511	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	85	426
905543	N/A	N/A	8404	8419	GATCACTTCCATCTGC	0	427
905575	N/A	N/A	8492	8507	ATGGTGCTTTGGAGAG	5	428
905607	N/A	N/A	8649	8664	CAAGAGAGTCCTCCCC	57	429
905639	N/A	N/A	8751	8766	GGCTCTAATTCTATTA	0	430
905671	N/A	N/A	8862	8877	GGAATTGTGTGCCCCC	43	431
905703	N/A	N/A	8902	8917	GATGTGGGACTTGTTT	82	432
905735	N/A	N/A	8966	8981	TGTGGGAGTGCATAAC	0	433

Таблица 7

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**

793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAG CATT	86	13
903432	30	45	523	538	AGTCCCCAAGAT ATAC	0	434
903464	142	157	N/A	N/A	GCCTCCTCCAAG GAAT	9	435
903496	259	274	N/A	N/A	GTTGCACCCTCG CTCC	13	436
903528	331	346	4806	4821	TGGTGCCAGCAG CCCA	0	437
903624	566	581	12657	12672	TTTCTGTACTGCT GGC	64	438
903656	635	650	12726	12741	AGGGCACGGAGC CTTC	0	439
903688	676	691	12767	12782	CGATGGTGGTGC CTTT	0	440
903720	747	762	12838	12853	GGGTGCCAGACC CATG	5	441
903752	820	835	12911	12926	TCCCGGTCAAAG CGGC	0	442
903784	856	871	12947	12962	ACCACTTCTTTCC GTA	23	443
903816	947	962	13038	13053	AAGTTGGATATG TTCT	74	444
903848	1015	1030	13106	13121	GTCTGAGGGCAC GGAT	37	445
903880	1093	1108	13184	13199	TTTCAGCTGAGA TTGG	56	446
903912	1133	1148	13224	13239	AGGATGCTGGGT TCAT	66	447
903944	1237	1252	13328	13343	CCTCATGTAAGT GCTT	70	448
903976	1353	1368	13444	13459	TGGTCACAGTTCT	89	449

					TGG		
904008	1751	1766	13842	13857	ACTTTACCTCACCCTC	80	450
904040	1830	1845	13921	13936	GCACTGCCATCTGCAT	23	451
904072	1945	1960	14036	14051	CGGCCCCCCAATATAT	0	452
904104	2343	2358	14434	14449	ACTGTTCTAACTCTTG	90	453
904136	2419	2434	14510	14525	AAGACTTCATTCTTCG	23	454
904168	2517	2532	14608	14623	ACCATCATCAGGAAGC	82	455
904200	2621	2636	14712	14727	GGGACCATGGCCATGG	74	456
904232	2773	2788	14864	14879	AGATCTGAGCTTCCTC	9	457
904264	2842	2857	14933	14948	TTGATGAGTAGGTGAG	93	458
904328	N/A	N/A	1381	1396	TTGAATCTCATGATTG	48	459
904360	N/A	N/A	1049	1064	TGTTGCCCCCATTGGG	3	460
904392	N/A	N/A	2549	2564	TCTGCCGGTTGGTCAA	18	461
904424	N/A	N/A	3753	3768	GAATGAGCAGGTCAGA	95	462
904456	N/A	N/A	4392	4407	GGTTCTGACAATGACC	37	463
904488	N/A	N/A	4831	4846	GAGGAGGTGAGCCTAC	35	464
904520	N/A	N/A	5070	5085	CTTGAGTCATTTGCTA	63	465

904552	N/A	N/A	5197	5212	CGGGAGGTGACAGGTC	41	466
904584	N/A	N/A	5310	5325	GCCCGATACATTCCCA	16	467
904616	N/A	N/A	5409	5424	CTCATGGTACAGGAGA	56	468
904648	N/A	N/A	5496	5511	AGGGAGGCCCTATTGT	14	469
904680	N/A	N/A	5698	5713	TTCTATTGGGCCTCAG	90	470
904712	N/A	N/A	5773	5788	CCATAGCACGAAGCCT	72	471
904744	N/A	N/A	5816	5831	GTTTCATATTCACCCG	95	472
904776	N/A	N/A	5875	5890	AGGTAAACCCAAACAG	59	473
904808	N/A	N/A	5939	5954	CACCTGTATTCGGAGA	16	474
904840	N/A	N/A	5975	5990	AGCATCAAAAACCTGG	88	475
904872	N/A	N/A	6145	6160	CCTTATGCTTACTCCA	92	476
904904	N/A	N/A	6216	6231	GTATGCCCATGTTTGG	34	477
904936	N/A	N/A	6269	6284	TACCCTCCTTGTCTCA	54	478
904968	N/A	N/A	6336	6351	TCAGCTAAGACCAGTG	89	479
905000	N/A	N/A	6409	6424	TTGCTGAAACCACCTG	74	480
905032	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	94	481
905064	N/A	N/A	6611	6626	AGGCCTTTAGAA	26	482

					CAGC		
905096	N/A	N/A	6714	6729	CACTAAATCTGTGTAT	8	483
905128	N/A	N/A	6800	6815	TGGGCGAGCGATTGTC	87	484
905160	N/A	N/A	6885	6900	CTTGGTTGCCGTGGCA	27	485
905192	N/A	N/A	7076	7091	CTGTTATTAAACCACA	67	486
905224	N/A	N/A	7165	7180	CCTTGAGGCACCTCCA	35	487
905256	N/A	N/A	7265	7280	CCATGCAAAGGAGATT	68	488
905288	N/A	N/A	7346	7361	CATTCTCCCTTATAGC	42	489
905320	N/A	N/A	7481	7496	ACAGCGAGAGTCACCG	78	490
905352	N/A	N/A	7849	7864	TTGTTTCTTGCCGTGC	57	491
905384	N/A	N/A	7964	7979	TGAAGTCAGCTGCCAC	79	492
905416	N/A	N/A	8012	8027	ATGGTAGGTCTACAAA	64	493
905448	N/A	N/A	8115	8130	ATTCCTGACCATTCCC	75	494
905480	N/A	N/A	8181	8196	ATCCAGATGTGTTTAG	86	495
905512	N/A	N/A	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	27	496
905544	N/A	N/A	8405	8420	TGATCACTTCCATCTG	0	497
905576	N/A	N/A	8493	8508	CATGGTGCTTTGGAGA	40	498

905608	N/A	N/A	8659	8674	CATAAGCCAGCAAGAG	40	499
905640	N/A	N/A	8752	8767	GGGCTCTAATTCTATT	0	500
905672	N/A	N/A	8863	8878	GGGAATTGTGTGCCCC	24	501
905704	N/A	N/A	8903	8918	TGATGTGGGACTTGTT	92	502
905736	N/A	N/A	8967	8982	GTGTGGGAGTGCATAA	0	503

Таблица 8

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	80	13
903433	31	46	524	539	CAGTCCCCAAGATATA	24	504
903465	144	159	N/A	N/A	GGGCCTCCTCCAAGGA	0	505
903497	260	275	N/A	N/A	TGTTGCACCCTCGCTC	42	506
903529	332	347	4807	4822	ATGGTGCCAGCAGCCC	0	507
903625	567	582	12658	12673	GTTTCTGTACTGCTGG	72	508
903657	636	651	12727	12742	AAGGGCACGGAGCCTT	61	509
903689	677	692	12768	12783	GCGATGGTGGTG	32	510

					CCTT		
903721	748	763	12839	12854	AGGGTGCCAGACCCAT	0	511
903753	821	836	12912	12927	ATCCCGGTCAAAGCGG	0	512
903785	857	872	12948	12963	CACCACTTCTTTCCGT	22	513
903817	949	964	13040	13055	GAAAGTTGGATATGTT	83	514
903849	1016	1031	13107	13122	CGTCTGAGGGCACGGA	15	515
903881	1094	1109	13185	13200	CTTTCAGCTGAGATTG	57	516
903913	1134	1149	13225	13240	CAGGATGCTGGGTTCA	76	517
903945	1238	1253	13329	13344	CCCTCATGTAAGTGCT	67	518
903977	1354	1369	13445	13460	GTGGTCACAGTTCTTG	0	519
904009	1752	1767	13843	13858	AACTTTACCTCACCCT	87	520
904041	1838	1853	13929	13944	TCCTTGCTGCACTGCC	94	521
904073	1946	1961	14037	14052	CCGGCCCCCCAATATA	3	522
904105	2345	2360	14436	14451	CAACTGTTCTAACTCT	74	523
904137	2482	2497	14573	14588	GCCCCCAGGAGGACAA	5	524
904169	2518	2533	14609	14624	GACCATCATCAGGAAG	79	525
904201	2672	2687	14763	14778	CACATACTCTCTGGGA	47	526

904233	2774	2789	14865	14880	GAGATCTGAGCT TCCT	88	527
904265	2843	2858	14934	14949	CTTGATGAGTAG GTGA	78	528
904361	N/A	N/A	1052	1067	TTCTGTTGCCCCC ATT	68	529
904393	N/A	N/A	2558	2573	CTGGGCGAGTCT GCCG	0	530
904425	N/A	N/A	3756	3771	GTAGAATGAGCA GGTC	97	531
904457	N/A	N/A	4426	4441	AGAGTCTATACA CAGA	75	532
904489	N/A	N/A	4851	4866	GAGTAGGAACCA GCAG	84	533
904521	N/A	N/A	5071	5086	ACTTGAGTCATTT GCT	85	534
904553	N/A	N/A	5198	5213	GCGGGAGGTGAC AGGT	33	535
904585	N/A	N/A	5311	5326	GGCCCGATACAT TCCC	0	536
904617	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTACA GGAG	75	537
904649	N/A	N/A	5497	5512	TAGGGAGGCCCT ATTG	14	538
904681	N/A	N/A	5699	5714	ATTCTATTGGGCC TCA	89	539
904713	N/A	N/A	5775	5790	CACCATAGCACG AAGC	90	540
904745	N/A	N/A	5817	5832	AGTTTCATATTCA CCC	95	541
904777	N/A	N/A	5877	5892	CAAGGTAAACCC AAAC	30	542
904809	N/A	N/A	5940	5955	TCACCTGTATTCG	32	543

					GAG		
904841	N/A	N/A	6017	6032	CTAAAAGCTGATTTGC	52	544
904873	N/A	N/A	6146	6161	TCCTTATGCTTACTCC	93	545
904905	N/A	N/A	6219	6234	CATGTATGCCCATGTT	61	546
904937	N/A	N/A	6270	6285	ATACCCTCCTTGTCTC	39	547
904969	N/A	N/A	6337	6352	TTCAGCTAAGACCAGT	89	548
905001	N/A	N/A	6410	6425	GTTGCTGAAACCACCT	64	549
905033	N/A	N/A	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	66	550
905065	N/A	N/A	6612	6627	GAGGCCTTTAGAACAG	0	551
905097	N/A	N/A	6715	6730	GCACTAAATCTGTGTA	24	552
905129	N/A	N/A	6801	6816	CTGGGCGAGCGATTGT	61	553
905161	N/A	N/A	6886	6901	ACTTGGTTGCCGTGGC	27	554
905193	N/A	N/A	7077	7092	CCTGTTATTAAACCAC	81	555
905225	N/A	N/A	7166	7181	TCCTTGAGGCACCTCC	32	556
905257	N/A	N/A	7266	7281	ACCATGCAAAGGAGAT	30	557
905289	N/A	N/A	7347	7362	GCATTCTCCCTTATAG	75	558
905321	N/A	N/A	7482	7497	GACAGCGAGAGTCACC	29	559

905353	N/A	N/A	7850	7865	ATTGTTTCTTGCCGTG	55	560
905385	N/A	N/A	7967	7982	TCCTGAAGTCAGCTGC	56	561
905417	N/A	N/A	8013	8028	AATGGTAGGTCTACAA	85	562
905449	N/A	N/A	8116	8131	TATTCCTGACCATTCC	77	563
905481	N/A	N/A	8182	8197	AATCCAGATGTGTTTA	81	564
905513	N/A	N/A	8336	8351	TCAACACATCATTGGG	88	565
905545	N/A	N/A	8406	8421	GTGATCACTTCCATCT	84	566
905577	N/A	N/A	8494	8509	CCATGGTGCTTTGGAG	4	567
905609	N/A	N/A	8660	8675	CCATAAGCCAGCAAGA	53	568
905641	N/A	N/A	8753	8768	AGGGCTCTAATTCTAT	0	569
905673	N/A	N/A	8864	8879	AGGGAATTGTGTGCCC	11	570
905705	N/A	N/A	8904	8919	GTGATGTGGGACTTGT	80	571
905737	N/A	N/A	8968	8983	AGTGTGGGAGTGCATA	0	572

Таблица 9

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартов**	**SEQ ID: 1, стоп-са**	**SEQ ID: 2, стартов**	**SEQ ID: 2, стоп-са**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID**

	ый сайт	йт	ый сайт	йт			NO
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAG CATT	83	13
903434	32	47	525	540	CCAGTCCCCAAG ATAT	31	573
903466	152	167	2362	2377	TCGCTGCAGGGC CTCC	26	574
903498	261	276	N/A	N/A	TTGTTGCACCCTC GCT	61	575
903530	343	358	N/A	N/A	TCTCTGGGTCCAT GGT	0	576
903626	568	583	12659	12674	AGTTTCTGTACTG CTG	58	577
903658	637	652	12728	12743	CAAGGGCACGGA GCCT	1	578
903690	678	693	12769	12784	GGCGATGGTGGT GCCT	17	579
903722	756	771	12847	12862	CTCTGTGAAGGG TGCC	39	580
903754	822	837	12913	12928	AATCCCGGTCAA AGCG	21	581
903786	858	873	12949	12964	CCACCACTTCTTT CCG	48	582
903818	966	981	13057	13072	ATTGCCAGCTAA GGAA	51	583
903850	1030	1045	13121	13136	GATTGGCTCTGG CTCG	56	584
903882	1095	1110	13186	13201	GCTTTCAGCTGA GATT	6	585
903914	1152	1167	13243	13258	GACTCCTCTGCTC ATT	84	586
903946	1239	1254	13330	13345	CCCCTCATGTAA GTGC	43	587

903978	1359	1374	13450	13465	GCCCTGTGGTCACAGT	31	588
904010	1753	1768	13844	13859	AAACTTTACCTCACCC	71	589
904042	1840	1855	13931	13946	TCTCCTTGCTGCACTG	92	590
904074	1947	1962	14038	14053	CCCGGCCCCCCAATAT	0	591
904106	2346	2361	14437	14452	CCAACTGTTCTAACTC	89	592
904138	2484	2499	14575	14590	ATGCCCCCAGGAGGAC	29	593
904170	2522	2537	14613	14628	CAATGACCATCATCAG	45	594
904202	2673	2688	14764	14779	TCACATACTCTCTGGG	79	595
904234	2775	2790	14866	14881	AGAGATCTGAGCTTCC	74	596
904266	2844	2859	14935	14950	GCTTGATGAGTAGGTG	54	597
904298	N/A	N/A	2349	2364	TCCTCCTTGAGCAGGA	29	598
904362	N/A	N/A	1077	1092	TGAACTCCTTGTACCT	51	599
904394	N/A	N/A	2565	2580	GTCCTCCCTGGGCGAG	33	600
904426	N/A	N/A	3793	3808	CCACATTTGAGATTAT	88	601
904458	N/A	N/A	4457	4472	CGGGCAGCCATCTGAT	0	602
904490	N/A	N/A	4870	4885	CACCCTCCATTCTAAG	0	603
904522	N/A	N/A	5072	5087	CACTTGAGTCATT	84	604

					TGC		
904554	N/A	N/A	5199	5214	AGCGGGAGGTGACAGG	34	605
904586	N/A	N/A	5312	5327	AGGCCCGATACATTCC	26	606
904618	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	65	607
904650	N/A	N/A	5498	5513	TTAGGGAGGCCCTATT	6	608
904682	N/A	N/A	5700	5715	AATTCTATTGGGCCTC	64	609
904714	N/A	N/A	5776	5791	TCACCATAGCACGAAG	86	610
904746	N/A	N/A	5819	5834	GCAGTTTCATATTCAC	96	611
904778	N/A	N/A	5887	5902	GATTTTCCAACAAGGT	84	612
904810	N/A	N/A	5941	5956	CTCACCTGTATTCGGA	27	613
904842	N/A	N/A	6020	6035	GCACTAAAAGCTGATT	70	614
904874	N/A	N/A	6150	6165	GAAATCCTTATGCTTA	69	615
904906	N/A	N/A	6220	6235	CCATGTATGCCCATGT	79	616
904938	N/A	N/A	6271	6286	CATACCCTCCTTGTCT	21	617
904970	N/A	N/A	6339	6354	AATTCAGCTAAGACCA	77	618
905002	N/A	N/A	6411	6426	AGTTGCTGAAACCACC	68	619
905034	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	74	620

905066	N/A	N/A	6613	6628	CGAGGCCTTTAGAACA	19	621
905098	N/A	N/A	6716	6731	GGCACTAAATCTGTGT	0	622
905130	N/A	N/A	6802	6817	GCTGGGCGAGCGATTG	39	623
905162	N/A	N/A	6887	6902	GACTTGGTTGCCGTGG	79	624
905194	N/A	N/A	7078	7093	GCCTGTTATTAAACCA	52	625
905226	N/A	N/A	7167	7182	ATCCTTGAGGCACCTC	64	626
905258	N/A	N/A	7268	7283	CTACCATGCAAAGGAG	38	627
905290	N/A	N/A	7348	7363	TGCATTCTCCCTTATA	19	628
905322	N/A	N/A	7483	7498	AGACAGCGAGAGTCAC	1	629
905354	N/A	N/A	7851	7866	AATTGTTTCTTGCCGT	41	630
905386	N/A	N/A	7973	7988	GATTACTCCTGAAGTC	53	631
905418	N/A	N/A	8015	8030	ATAATGGTAGGTCTAC	87	632
905450	N/A	N/A	8117	8132	ATATTCCTGACCATTC	72	633
905482	N/A	N/A	8183	8198	GAATCCAGATGTGTTT	80	634
905514	N/A	N/A	8337	8352	ATCAACACATCATTGG	62	635
905546	N/A	N/A	8407	8422	AGTGATCACTTCCATC	0	636
905578	N/A	N/A	8495	8510	GCCATGGTGCTTT	0	637

					GGA		
905610	N/A	N/A	8663	8678	CTTCCATAAGCCAGCA	48	638
905642	N/A	N/A	8754	8769	TAGGGCTCTAATTCTA	32	639
905674	N/A	N/A	8865	8880	GAGGGAATTGTGTGCC	58	640
905706	N/A	N/A	8905	8920	TGTGATGTGGGACTTG	82	641
905738	N/A	N/A	8969	8984	AAGTGTGGGAGTGCAT	0	642

Таблица 10

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13
903435	39	54	532	547	AGGTCCTCCAGTCCCC	0	643
903467	153	168	2363	2378	GTCGCTGCAGGGCCTC	4	644
903499	262	277	N/A	N/A	TTTGTTGCACCCTCGC	91	645
903531	345	360	N/A	N/A	GCTCTCTGGGTCCATG	8	646
903627	569	584	12660	12675	CAGTTTCTGTACTGCT	14	647
903659	638	653	12729	12744	GCAAGGGCACGGAGCC	0	648

903691	679	694	12770	12785	TGGCGATGGTGGTGCC	0	649
903723	757	772	12848	12863	CCTCTGTGAAGGGTGC	24	650
903755	823	838	12914	12929	TAATCCCGGTCAAAGC	18	651
903787	861	876	12952	12967	TGTCCACCACTTCTTT	49	652
903819	967	982	13058	13073	TATTGCCAGCTAAGGA	33	653
903851	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	87	654
903883	1096	1111	13187	13202	CGCTTTCAGCTGAGAT	0	655
903915	1156	1171	13247	13262	GCTTGACTCCTCTGCT	6	656
903947	1240	1255	13331	13346	CCCCCTCATGTAAGTG	25	657
903979	1380	1395	13471	13486	ATCTCTCCTGGTGGCT	82	658
904011	1754	1769	13845	13860	TAAACTTTACCTCACC	65	659
904043	1841	1856	13932	13947	TTCTCCTTGCTGCACT	89	660
904075	1948	1963	14039	14054	ACCCGGCCCCCCAATA	13	661
904107	2347	2362	14438	14453	TCCAACTGTTCTAACT	66	662
904139	2485	2500	14576	14591	TATGCCCCCAGGAGGA	24	663
904171	2525	2540	14616	14631	CCCCAATGACCATCAT	27	664
904203	2678	2693	14769	14784	GGTTCTCACATAC	96	665

					TCT		
904235	2776	2791	14867	14882	TAGAGATCTGAG CTTC	43	666
904267	2845	2860	14936	14951	AGCTTGATGAGT AGGT	0	667
904299	N/A	N/A	2352	2367	GCCTCCTCCTTGA GCA	0	668
904363	N/A	N/A	1086	1101	GATGACCTCTGA ACTC	65	669
904395	N/A	N/A	2566	2581	GGTCCTCCCTGG GCGA	7	670
904427	N/A	N/A	3795	3810	GCCCACATTTGA GATT	23	671
904459	N/A	N/A	4461	4476	AGGACGGGCAGC CATC	9	672
904491	N/A	N/A	4871	4886	CCACCCTCCATTC TAA	11	673
904523	N/A	N/A	5073	5088	CCACTTGAGTCAT TTG	89	674
904555	N/A	N/A	5200	5215	GAGCGGGAGGTG ACAG	16	675
904587	N/A	N/A	5313	5328	CAGGCCCGATAC ATTC	8	676
904619	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTAC AGG	92	677
904651	N/A	N/A	5499	5514	CTTAGGGAGGCC CTAT	3	678
904683	N/A	N/A	5701	5716	AAATTCTATTGG GCCT	19	679
904715	N/A	N/A	5777	5792	TTCACCATAGCA CGAA	24	680
904747	N/A	N/A	5826	5841	CCTTACTGCAGTT TCA	91	681

904779	N/A	N/A	5889	5904	GGGATTTTCCAACAAG	42	682
904811	N/A	N/A	5942	5957	TCTCACCTGTATTCGG	28	683
904843	N/A	N/A	6021	6036	TGCACTAAAAGCTGAT	21	684
904875	N/A	N/A	6152	6167	CAGAAATCCTTATGCT	25	685
904907	N/A	N/A	6221	6236	TCCATGTATGCCCATG	77	686
904939	N/A	N/A	6279	6294	CACTCAATCATACCCT	43	687
904971	N/A	N/A	6340	6355	CAATTCAGCTAAGACC	54	688
905003	N/A	N/A	6413	6428	GGAGTTGCTGAAACCA	35	689
905035	N/A	N/A	6551	6566	CATATCAGATGGGTAC	65	690
905067	N/A	N/A	6614	6629	ACGAGGCCTTTAGAAC	49	691
905099	N/A	N/A	6720	6735	CTCTGGCACTAAATCT	38	692
905131	N/A	N/A	6803	6818	GGCTGGGCGAGCGATT	44	693
905163	N/A	N/A	6888	6903	TGACTTGGTTGCCGTG	67	694
905195	N/A	N/A	7079	7094	GGCCTGTTATTAAACC	2	695
905227	N/A	N/A	7168	7183	GATCCTTGAGGCACCT	4	696
905259	N/A	N/A	7269	7284	ACTACCATGCAAAGGA	38	697
905291	N/A	N/A	7379	7394	CTCCTTATGTTTT	81	698

					GAA		
905323	N/A	N/A	7484	7499	CAGACAGCGAGAGTCA	22	699
905355	N/A	N/A	7852	7867	AAATTGTTTCTTGCCG	46	700
905387	N/A	N/A	7974	7989	GGATTACTCCTGAAGT	33	701
905419	N/A	N/A	8016	8031	AATAATGGTAGGTCTA	82	702
905451	N/A	N/A	8118	8133	TATATTCCTGACCATT	63	703
905483	N/A	N/A	8184	8199	GGAATCCAGATGTGTT	86	704
905515	N/A	N/A	8338	8353	TATCAACACATCATTG	37	705
905547	N/A	N/A	8408	8423	CAGTGATCACTTCCAT	38	706
905579	N/A	N/A	8516	8531	ACATTGAAACACCAGG	92	707
905611	N/A	N/A	8664	8679	GCTTCCATAAGCCAGC	35	708
905643	N/A	N/A	8755	8770	GTAGGGCTCTAATTCT	56	709
905675	N/A	N/A	8866	8881	AGAGGGAATTGTGTGC	78	710
905707	N/A	N/A	8906	8921	CTGTGATGTGGGACTT	91	711
905739	N/A	N/A	8970	8985	AAAGTGTGGGAGTGCA	0	712

Таблица 11

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	93	13
903414	12	27	505	520	AGGAATTCGAAAGGGA	0	713
903446	52	67	545	560	ATAATAACCAGACAGG	48	714
903478	206	221	N/A	N/A	GCACTCATCCAGATGC	29	715
903510	288	303	4763	4778	TCCAGTATCTGTCCCA	57	716
903542	397	412	9060	9075	GTGTGCTCACTTTTTC	91	717
903638	615	630	12706	12721	GTTATCCTCAAGCTCA	81	718
903670	656	671	12747	12762	ACCTTCTGAACCCCAT	85	719
903702	729	744	12820	12835	GACGAGGGTCAGGATG	51	720
903734	789	804	12880	12895	CATCCCAGGTTCCAAG	63	721
903766	836	851	12927	12942	ATGGTACTGCTGGTAA	76	722
903798	873	888	12964	12979	GGCTTGGGCTTGTGTC	57	723
903830	982	997	13073	13088	GTGTGAGTTGGTAAGT	98	724

903862	1047	1062	13138	13153	ATGCGGTACTGACTGA	92	725
903894	1107	1122	13198	13213	CACCTGTTCACCGCTT	94	726
903926	1169	1184	13260	13275	GCCACATCCGTGAGCT	25	727
903958	1333	1348	13424	13439	CCTGCAGAATCTTATA	0	728
903990	1393	1408	13484	13499	CCCTGCCAGGCATATC	20	729
904022	1779	1794	13870	13885	CCAAAGTCCCTAACAC	74	730
904054	1866	1881	13957	13972	TATTGCAGGCTCCAAT	18	731
904086	2256	2271	14347	14362	TCTTCCGTCAATATAT	79	732
904118	2383	2398	14474	14489	TGGGTCTGTAGTGGAG	76	733
904150	2498	2513	14589	14604	TGCCTGACTGAGATAT	64	734
904182	2542	2557	14633	14648	CCATCACATGACAACC	83	735
904214	2712	2727	14803	14818	CCGGGTAAGAGCGATG	29	736
904246	2793	2808	14884	14899	CGGCGACAAGACAGCT	53	737
904278	N/A	N/A	448	463	AGCAAACACGCTCCCC	32	738
904310	N/A	N/A	1333	1348	GCAACGCACCCTTCTC	67	739
904374	N/A	N/A	1715	1730	ACAGGCTTCATCATCT	72	740
904406	N/A	N/A	2624	2639	AGCCTCTGCTGA	25	741

					ATAT		
904438	N/A	N/A	3956	3971	GATCTTGCCAGATGCC	38	742
904470	N/A	N/A	4584	4599	ATCACTGAGCCCCCAT	55	743
904502	N/A	N/A	5016	5031	TCACCCTAAGGAGAGG	68	744
904534	N/A	N/A	5095	5110	ACTTCCCCAAGGATGT	25	745
904566	N/A	N/A	5217	5232	AGGGTCAGCTTGGAGC	73	746
904598	N/A	N/A	5332	5347	GTTAAGCTGGAAGCTG	41	747
904630	N/A	N/A	5455	5470	AGCCGTGTTATATTTG	88	748
904662	N/A	N/A	5580	5595	TGCCCTAACACAGCTG	8	749
904694	N/A	N/A	5742	5757	TTCCCAATTCAGCAAT	54	750
904726	N/A	N/A	5793	5808	TTGTCTCCGACACTTT	43	751
904758	N/A	N/A	5849	5864	AAGTGCAACCAATCAA	94	752
904790	N/A	N/A	5918	5933	CTAAACTCACACTGGC	67	753
904822	N/A	N/A	5953	5968	CTAAGTTCCGGTCTCA	87	754
904854	N/A	N/A	6090	6105	ACTCCACTGGGCCCGA	16	755
904886	N/A	N/A	6191	6206	GCATTGCCCTCCCAAT	57	756
904918	N/A	N/A	6233	6248	CACCACAGCCGTTCCA	26	757

904950	N/A	N/A	6305	6320	CTGGGTCTGACC CACG	0	758
904982	N/A	N/A	6366	6381	CAGGATCCTGAC AAAC	0	759
905014	N/A	N/A	6437	6452	CAGGTTCACATG ACAG	77	760
905046	N/A	N/A	6582	6597	AACTGCAAGCTA TGGG	91	761
905078	N/A	N/A	6628	6643	GACAGGCAATAC CTAC	6	762
905110	N/A	N/A	6733	6748	GGATGGAAGGAA CCTC	91	763
905142	N/A	N/A	6821	6836	TGAACGCAATGC TGAC	97	764
905174	N/A	N/A	6981	6996	GCTCTCGGCTTCT AAT	21	765
905206	N/A	N/A	7111	7126	CGGCTCTCCACTG TCA	46	766
905238	N/A	N/A	7232	7247	GCACTCTCAGAT GGGC	20	767
905270	N/A	N/A	7284	7299	ACAGCATTGAGT ACAA	96	768
905302	N/A	N/A	7456	7471	ATCAAGCAGGAA GCTC	70	769
905334	N/A	N/A	7527	7542	CCGGCCACCTCA TTCT	16	770
905366	N/A	N/A	7889	7904	CCAGTATGTATTT GTG	52	771
905398	N/A	N/A	7986	8001	CAGTACAGAGCA GGAT	96	772
905430	N/A	N/A	8064	8079	CACATGTTTCAAC AGT	78	773
905462	N/A	N/A	8145	8160	TTTAGAAAGGAC	94	774

					ACGG		
905494	N/A	N/A	8268	8283	AATATCAGAGTG TACC	94	775
905526	N/A	N/A	8373	8388	TCAAACACTTTAT ACC	63	776
905558	N/A	N/A	8424	8439	GGAAGTGGAAAC ATCC	50	777
905590	N/A	N/A	8561	8576	GTTGAAGTCACC CAGC	48	778
905622	N/A	N/A	8692	8707	GACTGTGTGAGC ACAC	25	779
905654	N/A	N/A	8809	8824	CATTTGGAGATCT GGC	90	780
905686	N/A	N/A	8877	8892	ATTAGTGCTATA GAGG	87	781
905718	N/A	N/A	8945	8960	TTGCATAAGAGA TGAC	84	782

Таблица 12

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAG CATT	89	13
903415	13	28	506	521	GAGGAATTCGAA AGGG	47	783
903447	54	69	547	562	GTATAATAACCA GACA	30	784
903479	207	222	N/A	N/A	TGCACTCATCCA GATG	15	785

903511	289	304	4764	4779	CTCCAGTATCTGTCCC	70	786
903671	658	673	12749	12764	GGACCTTCTGAACCCC	20	787
903703	730	745	12821	12836	CGACGAGGGTCAGGAT	53	788
903735	790	805	12881	12896	CCATCCCAGGTTCCAA	51	789
903767	837	852	12928	12943	CATGGTACTGCTGGTA	83	790
903799	891	906	12982	12997	TTTGATGACCAGGTCG	74	791
903831	983	998	13074	13089	CGTGTGAGTTGGTAAG	86	792
903863	1048	1063	13139	13154	CATGCGGTACTGACTG	44	793
903895	1108	1123	13199	13214	CCACCTGTTCACCGCT	92	794
903927	1171	1186	13262	13277	GGGCCACATCCGTGAG	0	795
904023	1780	1795	13871	13886	GCCAAAGTCCCTAACA	87	796
904087	2257	2272	14348	14363	TTCTTCCGTCAATATA	91	797
904119	2385	2400	14476	14491	GCTGGGTCTGTAGTGG	88	798
904151	2499	2514	14590	14605	CTGCCTGACTGAGATA	86	799
904183	2543	2558	14634	14649	CCCATCACATGACAAC	85	800
904215	2713	2728	14804	14819	ACCGGGTAAGAGCGAT	76	801
904247	2794	2809	14885	14900	GCGGCGACAAGA	24	802

					CAGC		
904311	N/A	N/A	1336	1351	TCTGCAACGCAC CCTT	54	803
904343	N/A	N/A	631	646	TTACCAAGGAAT CTTC	42	804
904375	N/A	N/A	1885	1900	CGCCTCCTTCAAC CTT	68	805
904407	N/A	N/A	2637	2652	GACCCTGACCTG GAGC	48	806
904439	N/A	N/A	4015	4030	GCACTGGACAGC CTGT	41	807
904471	N/A	N/A	4590	4605	TTGTCTATCACTG AGC	66	808
904503	N/A	N/A	5017	5032	GTCACCCTAAGG AGAG	40	809
904535	N/A	N/A	5104	5119	GCTGATTCCACTT CCC	66	810
904567	N/A	N/A	5221	5236	CCCCAGGGTCAG CTTG	48	811
904599	N/A	N/A	5333	5348	AGTTAAGCTGGA AGCT	18	812
904631	N/A	N/A	5456	5471	TAGCCGTGTTATA TTT	73	813
904663	N/A	N/A	5650	5665	TGAACTCAGCCC CTGC	43	814
904695	N/A	N/A	5743	5758	TTTCCCAATTCAG CAA	63	815
904727	N/A	N/A	5794	5809	CTTGTCTCCGACA CTT	81	816
904759	N/A	N/A	5850	5865	TAAGTGCAACCA ATCA	92	817
904791	N/A	N/A	5919	5934	CCTAAACTCACA CTGG	47	818

904823	N/A	N/A	5954	5969	GCTAAGTTCCGGTCTC	87	819
904855	N/A	N/A	6091	6106	AACTCCACTGGGCCCG	0	820
904887	N/A	N/A	6194	6209	ACTGCATTGCCCTCCC	80	821
904919	N/A	N/A	6234	6249	GCACCACAGCCGTTCC	37	822
904983	N/A	N/A	6367	6382	ACAGGATCCTGACAAA	8	823
905047	N/A	N/A	6583	6598	AAACTGCAAGCTATGG	71	824
905079	N/A	N/A	6630	6645	TGGACAGGCAATACCT	1	825
905143	N/A	N/A	6822	6837	ATGAACGCAATGCTGA	96	826
905175	N/A	N/A	6982	6997	TGCTCTCGGCTTCTAA	65	827
905207	N/A	N/A	7112	7127	ACGGCTCTCCACTGTC	58	828
905239	N/A	N/A	7233	7248	GGCACTCTCAGATGGG	13	829
905271	N/A	N/A	7285	7300	CACAGCATTGAGTACA	88	830
905303	N/A	N/A	7459	7474	ACCATCAAGCAGGAAG	90	831
905335	N/A	N/A	7528	7543	CCCGGCCACCTCATTC	0	832
905367	N/A	N/A	7890	7905	ACCAGTATGTATTTGT	75	833
905399	N/A	N/A	7987	8002	TCAGTACAGAGCAGGA	96	834
905431	N/A	N/A	8065	8080	ACACATGTTTCA	70	835

					ACAG		
905463	N/A	N/A	8146	8161	TTTTAGAAAGGACACG	93	836
905495	N/A	N/A	8269	8284	AAATATCAGAGTGTAC	75	837
905527	N/A	N/A	8374	8389	GTCAAACACTTTATAC	52	838
905559	N/A	N/A	8442	8457	GTGAGCCTTCCAGGCC	0	839
905591	N/A	N/A	8564	8579	GATGTTGAAGTCACCC	60	840
905623	N/A	N/A	8694	8709	AAGACTGTGTGAGCAC	54	841
905655	N/A	N/A	8811	8826	TACATTTGGAGATCTG	95	842
905687	N/A	N/A	8878	8893	CATTAGTGCTATAGAG	76	843
905719	N/A	N/A	8946	8961	ATTGCATAAGAGATGA	83	844

Таблица 13

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	79	13
903416	14	29	507	522	CGAGGAATTCGAAAGG	22	845
903448	55	70	548	563	TGTATAATAACCAGAC	27	846

903480	208	223	N/A	N/A	GTGCACTCATCC AGAT	0	847
903512	291	306	4766	4781	ATCTCCAGTATCT GTC	20	848
903544	403	418	9066	9081	GATTCTGTGTGCT CAC	90	849
903640	617	632	12708	12723	ATGTTATCCTCAA GCT	47	850
903672	659	674	12750	12765	TGGACCTTCTGA ACCC	6	851
903704	731	746	12822	12837	CCGACGAGGGTC AGGA	25	852
903736	793	808	12884	12899	ACTCCATCCCAG GTTC	20	853
903768	838	853	12929	12944	CCATGGTACTGCT GGT	0	854
903800	892	907	12983	12998	TTTTGATGACCAG GTC	57	855
903832	997	1012	13088	13103	CCTTCCCAATGCC TCG	78	856
903864	1049	1064	13140	13155	GCATGCGGTACT GACT	4	857
903896	1109	1124	13200	13215	TCCACCTGTTCAC CGC	78	858
903928	1200	1215	13291	13306	TACATCCAGCAC AAGA	72	859
903960	1335	1350	13426	13441	CGCCTGCAGAAT CTTA	63	860
903992	1395	1410	13486	13501	GCCCCTGCCAGG CATA	20	861
904024	1781	1796	13872	13887	TGCCAAAGTCCC TAAC	83	862
904056	1872	1887	13963	13978	TTCCCTTATTGCA	77	863

					GGC		
904088	2258	2273	14349	14364	ATTCTTCCGTCAATAT	77	864
904120	2386	2401	14477	14492	GGCTGGGTCTGTAGTG	66	865
904152	2500	2515	14591	14606	GCTGCCTGACTGAGAT	33	866
904184	2544	2559	14635	14650	ACCCATCACATGACAA	80	867
904216	2714	2729	14805	14820	TACCGGGTAAGAGCGA	84	868
904248	2795	2810	14886	14901	GGCGGCGACAAGACAG	58	869
904280	N/A	N/A	450	465	ACAGCAAACACGCTCC	18	870
904312	N/A	N/A	1338	1353	ATTCTGCAACGCACCC	61	871
904344	N/A	N/A	642	657	CTGTCCCCAACTTACC	7	872
904376	N/A	N/A	1887	1902	TCCGCCTCCTTCAACC	45	873
904408	N/A	N/A	2680	2695	CACCCTGGATCCCATC	26	874
904440	N/A	N/A	4044	4059	CTCTTCATCTTGGTGA	69	875
904472	N/A	N/A	4599	4614	CCAGATTGTTTGTCTA	62	876
904504	N/A	N/A	5018	5033	TGTCACCCTAAGGAGA	36	877
904536	N/A	N/A	5105	5120	CGCTGATTCCACTTCC	17	878
904568	N/A	N/A	5222	5237	ACCCCAGGGTCAGCTT	25	879

904600	N/A	N/A	5334	5349	CAGTTAAGCTGGAAGC	18	880
904632	N/A	N/A	5457	5472	GTAGCCGTGTTATATT	73	881
904664	N/A	N/A	5652	5667	ACTGAACTCAGCCCCT	50	882
904696	N/A	N/A	5744	5759	GTTTCCCAATTCAGCA	64	883
904728	N/A	N/A	5795	5810	CCTTGTCTCCGACACT	88	884
904760	N/A	N/A	5851	5866	GTAAGTGCAACCAATC	98	885
904792	N/A	N/A	5920	5935	CCCTAAACTCACACTG	28	886
904824	N/A	N/A	5955	5970	GGCTAAGTTCCGGTCT	48	887
904856	N/A	N/A	6092	6107	AAACTCCACTGGGCCC	9	888
904888	N/A	N/A	6195	6210	AACTGCATTGCCCTCC	72	889
904920	N/A	N/A	6236	6251	CCGCACCACAGCCGTT	26	890
904952	N/A	N/A	6307	6322	CGCTGGGTCTGACCCA	22	891
904984	N/A	N/A	6368	6383	CACAGGATCCTGACAA	0	892
905016	N/A	N/A	6439	6454	AGCAGGTTCACATGAC	78	893
905048	N/A	N/A	6587	6602	CCTGAAACTGCAAGCT	41	894
905080	N/A	N/A	6631	6646	CTGGACAGGCAATACC	24	895
905112	N/A	N/A	6735	6750	TTGGATGGAAGG	75	896

					AACC		
905144	N/A	N/A	6823	6838	AATGAACGCAATGCTG	83	897
905176	N/A	N/A	6983	6998	GTGCTCTCGGCTTCTA	59	898
905208	N/A	N/A	7113	7128	CACGGCTCTCCACTGT	30	899
905240	N/A	N/A	7234	7249	GGGCACTCTCAGATGG	44	900
905272	N/A	N/A	7286	7301	CCACAGCATTGAGTAC	58	901
905304	N/A	N/A	7460	7475	AACCATCAAGCAGGAA	70	902
905336	N/A	N/A	7532	7547	AGTGCCCGGCCACCTC	37	903
905368	N/A	N/A	7892	7907	GGACCAGTATGTATTT	34	904
905400	N/A	N/A	7988	8003	GTCAGTACAGAGCAGG	96	905
905432	N/A	N/A	8066	8081	CACACATGTTTCAACA	48	906
905464	N/A	N/A	8156	8171	ATTTCCACTATTTTAG	59	907
905496	N/A	N/A	8271	8286	GAAAATATCAGAGTGT	94	908
905528	N/A	N/A	8375	8390	GGTCAAACACTTTATA	58	909
905560	N/A	N/A	8443	8458	AGTGAGCCTTCCAGGC	11	910
905592	N/A	N/A	8565	8580	AGATGTTGAAGTCACC	67	911
905624	N/A	N/A	8704	8719	GGGACACAAGAAGACT	23	912

905656	N/A	N/A	8812	8827	CTACATTTGGAGATCT	62	913
905688	N/A	N/A	8879	8894	TCATTAGTGCTATAGA	91	914
905720	N/A	N/A	8947	8962	CATTGCATAAGAGATG	19	915

Таблица 14

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	82	13
903417	15	30	508	523	CCGAGGAATTCGAAAG	12	916
903449	56	71	549	564	CTGTATAATAACCAGA	47	917
903481	209	224	N/A	N/A	AGTGCACTCATCCAGA	0	918
903513	292	307	4767	4782	GATCTCCAGTATCTGT	28	919
903641	618	633	12709	12724	TATGTTATCCTCAAGC	52	920
903673	660	675	12751	12766	GTGGACCTTCTGAACC	0	921
903705	732	747	12823	12838	GCCGACGAGGGTCAGG	11	922
903737	794	809	12885	12900	AACTCCATCCCAGGTT	0	923
903769	839	854	12930	12945	TCCATGGTACTGC	0	924

					TGG		
903801	893	908	12984	12999	CTTTTGATGACCAGGT	60	925
903833	999	1014	13090	13105	GTCCTTCCCAATGCCT	28	926
903865	1050	1065	13141	13156	GGCATGCGGTACTGAC	37	927
903897	1110	1125	13201	13216	CTCCACCTGTTCACCG	57	928
903929	1201	1216	13292	13307	CTACATCCAGCACAAG	72	929
903961	1336	1351	13427	13442	CCGCCTGCAGAATCTT	91	930
903993	1405	1420	13496	13511	TTTTGTCCTGGCCCCT	83	931
904025	1782	1797	13873	13888	ATGCCAAAGTCCCTAA	96	932
904057	1873	1888	13964	13979	TTTCCCTTATTGCAGG	77	933
904089	2259	2274	14350	14365	TATTCTTCCGTCAATA	50	934
904121	2401	2416	14492	14507	GGACATTGAACCTGGG	86	935
904153	2501	2516	14592	14607	CGCTGCCTGACTGAGA	58	936
904185	2545	2560	14636	14651	GACCCATCACATGACA	59	937
904217	2715	2730	14806	14821	TTACCGGGTAAGAGCG	76	938
904249	2796	2811	14887	14902	GGGCGGCGACAAGACA	82	939
904281	N/A	N/A	451	466	CACAGCAAACACGCTC	30	940

904313	N/A	N/A	1339	1354	CATTCTGCAACG CACC	54	941
904345	N/A	N/A	651	666	GCAGGTCAACTG TCCC	0	942
904377	N/A	N/A	1888	1903	ATCCGCCTCCTTC AAC	17	943
904409	N/A	N/A	2706	2721	ATTCCCCCGACA CTTG	62	944
904441	N/A	N/A	4045	4060	ACTCTTCATCTTG GTG	73	945
904473	N/A	N/A	4607	4622	AACCTAAACCAG ATTG	0	946
904505	N/A	N/A	5019	5034	GTGTCACCCTAA GGAG	29	947
904537	N/A	N/A	5106	5121	CCGCTGATTCCAC TTC	35	948
904569	N/A	N/A	5233	5248	CAGGTGGAAACA CCCC	1	949
904601	N/A	N/A	5335	5350	CCAGTTAAGCTG GAAG	4	950
904633	N/A	N/A	5458	5473	GGTAGCCGTGTT ATAT	74	951
904665	N/A	N/A	5653	5668	GACTGAACTCAG CCCC	57	952
904697	N/A	N/A	5745	5760	TGTTTCCCAATTC AGC	67	953
904729	N/A	N/A	5796	5811	ACCTTGTCTCCGA CAC	71	954
904761	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCAAC CAAT	85	955
904793	N/A	N/A	5921	5936	TCCCTAAACTCAC ACT	18	956
904825	N/A	N/A	5956	5971	AGGCTAAGTTCC	35	957

					GGTC		
904857	N/A	N/A	6093	6108	CAAACTCCACTGGGCC	16	958
904889	N/A	N/A	6196	6211	AAACTGCATTGCCCTC	64	959
904921	N/A	N/A	6237	6252	CCCGCACCACAGCCGT	44	960
904953	N/A	N/A	6308	6323	GCGCTGGGTCTGACCC	0	961
904985	N/A	N/A	6369	6384	CCACAGGATCCTGACA	14	962
905017	N/A	N/A	6512	6527	TAAAGCCAGCTGACAG	47	963
905049	N/A	N/A	6588	6603	CCCTGAAACTGCAAGC	32	964
905081	N/A	N/A	6632	6647	CCTGGACAGGCAATAC	0	965
905113	N/A	N/A	6736	6751	TTTGGATGGAAGGAAC	71	966
905145	N/A	N/A	6824	6839	AAATGAACGCAATGCT	65	967
905177	N/A	N/A	6984	6999	AGTGCTCTCGGCTTCT	39	968
905209	N/A	N/A	7114	7129	ACACGGCTCTCCACTG	55	969
905241	N/A	N/A	7235	7250	TGGGCACTCTCAGATG	25	970
905273	N/A	N/A	7289	7304	ACTCCACAGCATTGAG	4	971
905305	N/A	N/A	7461	7476	AAACCATCAAGCAGGA	63	972
905337	N/A	N/A	7829	7844	ACAAGAGACCTCATTC	48	973

905369	N/A	N/A	7893	7908	GGGACCAGTATG TATT	21	974
905401	N/A	N/A	7990	8005	AAGTCAGTACAG AGCA	94	975
905433	N/A	N/A	8067	8082	CCACACATGTTTC AAC	62	976
905465	N/A	N/A	8158	8173	GAATTTCCACTAT TTT	74	977
905497	N/A	N/A	8307	8322	GGTTCAAAAGCA GCAT	96	978
905529	N/A	N/A	8376	8391	GGGTCAAACACT TTAT	78	979
905561	N/A	N/A	8444	8459	AAGTGAGCCTTC CAGG	30	980
905593	N/A	N/A	8566	8581	CAGATGTTGAAG TCAC	56	981
905625	N/A	N/A	8723	8738	CCTATTGTAAGA ACAG	58	982
905657	N/A	N/A	8820	8835	TCAGGTGACTAC ATTT	89	983
905689	N/A	N/A	8880	8895	GTCATTAGTGCTA TAG	95	984
905721	N/A	N/A	8948	8963	CCATTGCATAAG AGAT	84	985

Таблица 15

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAG	86	13

					CATT		
903418	16	31	509	524	ACCGAGGAATTCGAAA	22	986
903450	59	74	552	567	CGTCTGTATAATAACC	37	987
903482	210	225	N/A	N/A	AAGTGCACTCATCCAG	50	988
903514	293	308	4768	4783	GGATCTCCAGTATCTG	15	989
903642	619	634	12710	12725	TTATGTTATCCTCAAG	67	990
903674	661	676	12752	12767	TGTGGACCTTCTGAAC	16	991
903706	733	748	12824	12839	TGCCGACGAGGGTCAG	42	992
903738	795	810	12886	12901	CAACTCCATCCCAGGT	37	993
903770	841	856	12932	12947	AGTCCATGGTACTGCT	21	994
903802	894	909	12985	13000	GCTTTTGATGACCAGG	87	995
903834	1000	1015	13091	13106	TGTCCTTCCCAATGCC	38	996
903866	1052	1067	13143	13158	GAGGCATGCGGTACTG	53	997
903898	1111	1126	13202	13217	TCTCCACCTGTTCACC	63	998
903930	1204	1219	13295	13310	AGACTACATCCAGCAC	81	999
903962	1337	1352	13428	13443	TCCGCCTGCAGAATCT	76	1000
903994	1406	1421	13497	13512	ATTTTGTCCTGGCCCC	64	1001

904026	1787	1802	13878	13893	TGGAAATGCCAAAGTC	97	1002
904058	1884	1899	13975	13990	CAGTTCCCATTTTTCC	93	1003
904090	2260	2275	14351	14366	CTATTCTTCCGTCAAT	67	1004
904122	2402	2417	14493	14508	AGGACATTGAACCTGG	65	1005
904154	2502	2517	14593	14608	CCGCTGCCTGACTGAG	81	1006
904186	2546	2561	14637	14652	GGACCCATCACATGAC	55	1007
904218	2716	2731	14807	14822	CTTACCGGGTAAGAGC	49	1008
904250	2797	2812	14888	14903	TGGGCGGCGACAAGAC	74	1009
904282	N/A	N/A	457	472	ACCAAGCACAGCAAAC	0	1010
904314	N/A	N/A	1341	1356	ACCATTCTGCAACGCA	68	1011
904346	N/A	N/A	655	670	GGAGGCAGGTCAACTG	5	1012
904378	N/A	N/A	2051	2066	TGACCACCTGTCTTGG	0	1013
904410	N/A	N/A	2716	2731	GGTGCCTCGGATTCCC	9	1014
904442	N/A	N/A	4052	4067	GTGCTCAACTCTTCAT	76	1015
904474	N/A	N/A	4615	4630	CCAAGACCAACCTAAA	29	1016
904506	N/A	N/A	5020	5035	CGTGTCACCCTAAGGA	51	1017
904538	N/A	N/A	5107	5122	CCCGCTGATTCC	36	101

					ACTT		8
904570	N/A	N/A	5234	5249	TCAGGTGGAAAC ACCC	11	1019
904602	N/A	N/A	5336	5351	TCCAGTTAAGCT GGAA	0	1020
904634	N/A	N/A	5460	5475	CAGGTAGCCGTG TTAT	41	1021
904666	N/A	N/A	5654	5669	TGACTGAACTCA GCCC	43	1022
904698	N/A	N/A	5747	5762	GCTGTTTCCCAAT TCA	57	1023
904730	N/A	N/A	5797	5812	AACCTTGTCTCCG ACA	46	1024
904762	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAA CCAA	76	1025
904794	N/A	N/A	5925	5940	GACCTCCCTAAA CTCA	13	1026
904826	N/A	N/A	5957	5972	AAGGCTAAGTTC CGGT	47	1027
904858	N/A	N/A	6104	6119	GACAAGAACCCC AAAC	0	1028
904890	N/A	N/A	6197	6212	AAAACTGCATTG CCCT	72	1029
904922	N/A	N/A	6238	6253	ACCCGCACCACA GCCG	12	1030
904954	N/A	N/A	6320	6335	AGATCCAACTCG GCGC	7	1031
904986	N/A	N/A	6370	6385	CCCACAGGATCC TGAC	25	1032
905018	N/A	N/A	6514	6529	CTTAAAGCCAGC TGAC	25	1033
905050	N/A	N/A	6590	6605	CCCCCTGAAACT GCAA	34	1034

905082	N/A	N/A	6633	6648	TCCTGGACAGGCAATA	32	1035
905114	N/A	N/A	6739	6754	AGGTTTGGATGGAAGG	90	1036
905146	N/A	N/A	6825	6840	GAAATGAACGCAATGC	87	1037
905178	N/A	N/A	6985	7000	GAGTGCTCTCGGCTTC	47	1038
905210	N/A	N/A	7115	7130	TACACGGCTCTCCACT	73	1039
905242	N/A	N/A	7236	7251	TTGGGCACTCTCAGAT	8	1040
905274	N/A	N/A	7290	7305	AACTCCACAGCATTGA	53	1041
905306	N/A	N/A	7466	7481	GCCCAAAACCATCAAG	3	1042
905338	N/A	N/A	7830	7845	CACAAGAGACCTCATT	15	1043
905370	N/A	N/A	7917	7932	TATGGAATTGCAGATA	85	1044
905402	N/A	N/A	7991	8006	CAAGTCAGTACAGAGC	93	1045
905434	N/A	N/A	8068	8083	CCCACACATGTTTCAA	58	1046
905466	N/A	N/A	8159	8174	AGAATTTCCACTATTT	82	1047
905498	N/A	N/A	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	90	1048
905530	N/A	N/A	8377	8392	TGGGTCAAACACTTTA	63	1049
905562	N/A	N/A	8445	8460	GAAGTGAGCCTTCCAG	60	1050
905594	N/A	N/A	8567	8582	CCAGATGTTGAA	76	105

					GTCA		1
905626	N/A	N/A	8724	8739	TCCTATTGTAAGAACA	54	1052
905658	N/A	N/A	8821	8836	CTCAGGTGACTACATT	87	1053
905690	N/A	N/A	8881	8896	AGTCATTAGTGCTATA	90	1054
905722	N/A	N/A	8949	8964	GCCATTGCATAAGAGA	29	1055

Таблица 16

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
903419	17	32	510	525	TACCGAGGAATTCGAA	13	1056
903451	73	88	566	581	CACCTCCAGTTATGCG	51	1057
903483	211	226	N/A	N/A	AAAGTGCACTCATCCA	71	1058
903515	294	309	4769	4784	AGGATCTCCAGTATCT	24	1059
903643	620	635	12711	12726	CTTATGTTATCCTCAA	81	1060
903675	662	677	12753	12768	TTGTGGACCTTCTGAA	58	1061
903707	734	749	12825	12840	ATGCCGACGAGGGTCA	49	1062
903739	801	816	12892	12907	GATTCCCAACTCCATC	10	1063

903771	842	857	12933	12948	TAGTCCATGGTACTGC	4	1064
903803	896	911	12987	13002	AGGCTTTTGATGACCA	24	1065
903835	1001	1016	13092	13107	ATGTCCTTCCCAATGC	32	1066
903867	1053	1068	13144	13159	TGAGGCATGCGGTACT	88	1067
903899	1115	1130	13206	13221	ACCCTCTCCACCTGTT	41	1068
903931	1205	1220	13296	13311	TAGACTACATCCAGCA	72	1069
903963	1338	1353	13429	13444	GTCCGCCTGCAGAATC	82	1070
903995	1701	1716	13792	13807	AAAAGCGATGGCTCAC	57	1071
904027	1791	1806	13882	13897	GCTATGGAAATGCCAA	90	1072
904059	1886	1901	13977	13992	TCCAGTTCCCATTTTT	90	1073
904091	2264	2279	14355	14370	CTCTCTATTCTTCCGT	92	1074
904123	2404	2419	14495	14510	GGAGGACATTGAACCT	62	1075
904155	2503	2518	14594	14609	GCCGCTGCCTGACTGA	48	1076
904187	2589	2604	14680	14695	CAGTGTTCAAGCAGGG	83	1077
904219	2717	2732	14808	14823	ACTTACCGGGTAAGAG	49	1078
904251	2798	2813	14889	14904	CTGGGCGGCGACAAGA	39	1079
904283	N/A	N/A	458	473	GACCAAGCACAG	0	108

					CAAA		0
904315	N/A	N/A	1342	1357	CACCATTCTGCAACGC	74	1081
904347	N/A	N/A	767	782	CAATCAGACTCAAGCC	19	1082
904379	N/A	N/A	2053	2068	CGTGACCACCTGTCTT	16	1083
904411	N/A	N/A	2721	2736	GAGCTGGTGCCTCGGA	30	1084
904443	N/A	N/A	4081	4096	CCTCATTGCAAATCCT	96	1085
904475	N/A	N/A	4648	4663	GCTCTGCAAATCTCTC	15	1086
904507	N/A	N/A	5021	5036	CCGTGTCACCCTAAGG	54	1087
904539	N/A	N/A	5108	5123	CCCCGCTGATTCCACT	16	1088
904571	N/A	N/A	5235	5250	CTCAGGTGGAAACACC	34	1089
904603	N/A	N/A	5337	5352	GTCCAGTTAAGCTGGA	9	1090
904635	N/A	N/A	5461	5476	CCAGGTAGCCGTGTTA	74	1091
904667	N/A	N/A	5655	5670	ATGACTGAACTCAGCC	32	1092
904699	N/A	N/A	5757	5772	CCTCCAGTTTGCTGTT	48	1093
904731	N/A	N/A	5798	5813	AAACCTTGTCTCCGAC	66	1094
904763	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	96	1095
904795	N/A	N/A	5926	5941	AGACCTCCCTAAACTC	8	1096

904827	N/A	N/A	5958	5973	CAAGGCTAAGTTCCGG	64	1097
904859	N/A	N/A	6106	6121	AAGACAAGAACCCCAA	68	1098
904891	N/A	N/A	6198	6213	CAAAACTGCATTGCCC	50	1099
904923	N/A	N/A	6242	6257	ACCCACCCGCACCACA	16	1100
904955	N/A	N/A	6321	6336	GAGATCCAACTCGGCG	11	1101
904987	N/A	N/A	6371	6386	GCCCACAGGATCCTGA	0	1102
905051	N/A	N/A	6592	6607	AACCCCCTGAAACTGC	65	1103
905083	N/A	N/A	6634	6649	TTCCTGGACAGGCAAT	31	1104
905115	N/A	N/A	6740	6755	CAGGTTTGGATGGAAG	74	1105
905147	N/A	N/A	6826	6841	GGAAATGAACGCAATG	91	1106
905179	N/A	N/A	6986	7001	TGAGTGCTCTCGGCTT	62	1107
905211	N/A	N/A	7116	7131	GTACACGGCTCTCCAC	7	1108
905243	N/A	N/A	7237	7252	CTTGGGCACTCTCAGA	44	1109
905275	N/A	N/A	7291	7306	AAACTCCACAGCATTG	30	1110
905307	N/A	N/A	7467	7482	CGCCCAAAACCATCAA	44	1111
905339	N/A	N/A	7833	7848	ACACACAAGAGACCTC	0	1112
905371	N/A	N/A	7918	7933	TTATGGAATTGC	93	111

					AGAT		3
905403	N/A	N/A	7992	8007	TCAAGTCAGTACAGAG	92	1114
905435	N/A	N/A	8070	8085	CACCCACACATGTTTC	49	1115
905467	N/A	N/A	8160	8175	CAGAATTTCCACTATT	85	1116
905499	N/A	N/A	8309	8324	TTGGTTCAAAAGCAGC	92	1117
905531	N/A	N/A	8378	8393	TTGGGTCAAACACTTT	69	1118
905563	N/A	N/A	8448	8463	CATGAAGTGAGCCTTC	56	1119
905595	N/A	N/A	8568	8583	GCCAGATGTTGAAGTC	34	1120
905627	N/A	N/A	8725	8740	GTCCTATTGTAAGAAC	24	1121
905659	N/A	N/A	8822	8837	ACTCAGGTGACTACAT	71	1122
905691	N/A	N/A	8882	8897	GAGTCATTAGTGCTAT	92	1123
905723	N/A	N/A	8951	8966	CAGCCATTGCATAAGA	46	1124

Таблица 17

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13

903420	18	33	511	526	ATACCGAGGAATTCGA	5	1125
903452	74	89	567	582	CCACCTCCAGTTATGC	70	1126
903484	212	227	4505	4520	AAAAGTGCACTCATCC	65	1127
903516	295	310	4770	4785	GAGGATCTCCAGTATC	60	1128
903644	623	638	12714	12729	CTTCTTATGTTATCCT	90	1129
903676	663	678	12754	12769	TTTGTGGACCTTCTGA	76	1130
903708	735	750	12826	12841	CATGCCGACGAGGGTC	25	1131
903740	805	820	12896	12911	CTGTGATTCCCAACTC	66	1132
903772	843	858	12934	12949	GTAGTCCATGGTACTG	15	1133
903804	897	912	12988	13003	AAGGCTTTTGATGACC	64	1134
903836	1002	1017	13093	13108	GATGTCCTTCCCAATG	29	1135
903868	1054	1069	13145	13160	CTGAGGCATGCGGTAC	78	1136
903900	1116	1131	13207	13222	AACCCTCTCCACCTGT	48	1137
903932	1206	1221	13297	13312	GTAGACTACATCCAGC	63	1138
903964	1339	1354	13430	13445	GGTCCGCCTGCAGAAT	70	1139
903996	1706	1721	13797	13812	GGGTCAAAAGCGATGG	94	1140
904028	1792	1807	13883	13898	AGCTATGGAAAT	62	114

					GCCA		1
904060	1888	1903	13979	13994	TCTCCAGTTCCCATTT	73	1142
904092	2270	2285	14361	14376	AGCCTCCTCTCTATTC	49	1143
904124	2405	2420	14496	14511	CGGAGGACATTGAACC	89	1144
904156	2504	2519	14595	14610	AGCCGCTGCCTGACTG	54	1145
904188	2590	2605	14681	14696	TCAGTGTTCAAGCAGG	92	1146
904220	2718	2733	14809	14824	TACTTACCGGGTAAGA	47	1147
904252	2799	2814	14890	14905	CCTGGGCGGCGACAAG	53	1148
904284	N/A	N/A	459	474	TGACCAAGCACAGCAA	10	1149
904316	N/A	N/A	1343	1358	GCACCATTCTGCAACG	29	1150
904348	N/A	N/A	801	816	TCTATAGTTTAAGAGC	6	1151
904380	N/A	N/A	2437	2452	TCCCGCCTCAGGGCTC	22	1152
904412	N/A	N/A	2788	2803	ACACCATCTCATGAGC	59	1153
904444	N/A	N/A	4200	4215	GTTTTTACAATAGTGC	97	1154
904476	N/A	N/A	4667	4682	GCTTGCTTGAGCAGCC	16	1155
904508	N/A	N/A	5022	5037	GCCGTGTCACCCTAAG	65	1156
904540	N/A	N/A	5109	5124	CCCCCGCTGATTCCAC	43	1157

904572	N/A	N/A	5236	5251	CCTCAGGTGGAAACAC	0	1158
904604	N/A	N/A	5338	5353	GGTCCAGTTAAGCTGG	12	1159
904636	N/A	N/A	5462	5477	GCCAGGTAGCCGTGTT	61	1160
904668	N/A	N/A	5656	5671	GATGACTGAACTCAGC	63	1161
904700	N/A	N/A	5760	5775	CCTCCTCCAGTTTGCT	50	1162
904732	N/A	N/A	5799	5814	TAAACCTTGTCTCCGA	87	1163
904764	N/A	N/A	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	94	1164
904796	N/A	N/A	5927	5942	GAGACCTCCCTAAACT	26	1165
904828	N/A	N/A	5959	5974	GCAAGGCTAAGTTCCG	97	1166
904860	N/A	N/A	6108	6123	CAAAGACAAGAACCCC	68	1167
904892	N/A	N/A	6199	6214	ACAAAACTGCATTGCC	50	1168
904924	N/A	N/A	6254	6269	ACTAAACCCCACACCC	6	1169
904956	N/A	N/A	6322	6337	TGAGATCCAACTCGGC	65	1170
904988	N/A	N/A	6372	6387	GGCCCACAGGATCCTG	0	1171
905020	N/A	N/A	6536	6551	CTTCTGTTAGATACAA	93	1172
905052	N/A	N/A	6593	6608	TAACCCCCTGAAACTG	61	1173
905084	N/A	N/A	6635	6650	ATTCCTGGACAG	62	117

					GCAA		4
905116	N/A	N/A	6741	6756	CCAGGTTTGGATGGAA	73	1175
905148	N/A	N/A	6827	6842	GGGAAATGAACGCAAT	89	1176
905180	N/A	N/A	6987	7002	CTGAGTGCTCTCGGCT	77	1177
905212	N/A	N/A	7117	7132	GGTACACGGCTCTCCA	29	1178
905244	N/A	N/A	7238	7253	TCTTGGGCACTCTCAG	80	1179
905276	N/A	N/A	7298	7313	ATGTCTCAAACTCCAC	90	1180
905308	N/A	N/A	7468	7483	CCGCCCAAAACCATCA	58	1181
905340	N/A	N/A	7835	7850	GCACACACAAGAGACC	13	1182
905372	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	90	1183
905404	N/A	N/A	7994	8009	ACTCAAGTCAGTACAG	87	1184
905436	N/A	N/A	8077	8092	GTAATCACACCCACAC	50	1185
905468	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	92	1186
905500	N/A	N/A	8310	8325	ATTGGTTCAAAAGCAG	85	1187
905532	N/A	N/A	8379	8394	GTTGGGTCAAACACTT	71	1188
905564	N/A	N/A	8449	8464	ACATGAAGTGAGCCTT	88	1189
905596	N/A	N/A	8620	8635	TTTGGCACCTTCACCT	53	1190

905628	N/A	N/A	8738	8753	TTAGAGGGCTAGTGTC	82	1191
905660	N/A	N/A	8823	8838	AACTCAGGTGACTACA	68	1192
905692	N/A	N/A	8883	8898	GGAGTCATTAGTGCTA	82	1193
905724	N/A	N/A	8952	8967	ACAGCCATTGCATAAG	50	1194

Таблица 18

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	87	13
903421	19	34	512	527	TATACCGAGGAATTCG	23	1195
903453	75	90	568	583	CCCACCTCCAGTTATG	45	1196
903485	217	232	4510	4525	CAAGGAAAAGTGCACT	33	1197
903517	296	311	4771	4786	TGAGGATCTCCAGTAT	69	1198
903613	527	542	12618	12633	TTCATGATCATTTGTC	88	1199
903645	624	639	12715	12730	CCTTCTTATGTTATCC	82	1200
903677	664	679	12755	12770	CTTTGTGGACCTTCTG	74	1201
903709	736	751	12827	12842	CCATGCCGACGA	25	120

					GGGT		2
903741	806	821	12897	12912	GCTGTGATTCCCAACT	59	1203
903773	844	859	12935	12950	CGTAGTCCATGGTACT	25	1204
903805	898	913	12989	13004	CAAGGCTTTTGATGAC	88	1205
903837	1003	1018	13094	13109	GGATGTCCTTCCCAAT	46	1206
903869	1079	1094	13170	13185	GGCTCAGTGACCCGGG	17	1207
903901	1119	1134	13210	13225	ATTAACCCTCTCCACC	27	1208
903933	1207	1222	13298	13313	GGTAGACTACATCCAG	59	1209
903965	1340	1355	13431	13446	TGGTCCGCCTGCAGAA	83	1210
904029	1793	1808	13884	13899	CAGCTATGGAAATGCC	86	1211
904061	1890	1905	13981	13996	ACTCTCCAGTTCCCAT	88	1212
904093	2272	2287	14363	14378	CAAGCCTCCTCTCTAT	81	1213
904125	2407	2422	14498	14513	TTCGGAGGACATTGAA	19	1214
904157	2505	2520	14596	14611	AAGCCGCTGCCTGACT	48	1215
904189	2591	2606	14682	14697	TTCAGTGTTCAAGCAG	92	1216
904253	2800	2815	14891	14906	TCCTGGGCGGCGACAA	92	1217
904317	N/A	N/A	1344	1359	GGCACCATTCTGCAAC	28	1218

904349	N/A	N/A	807	822	CAACCCTCTATAGTTT	12	1219
904381	N/A	N/A	2448	2463	GGAGCCCTCCCTCCCG	0	1220
904413	N/A	N/A	2821	2836	TGTGTGATCCCCTAGG	22	1221
904445	N/A	N/A	4206	4221	GCCAGTGTTTTTACAA	72	1222
904477	N/A	N/A	4691	4706	TGAGCCACCAGTGGAC	0	1223
904541	N/A	N/A	5110	5125	CCCCCCGCTGATTCCA	31	1224
904573	N/A	N/A	5238	5253	AGCCTCAGGTGGAAAC	53	1225
904605	N/A	N/A	5339	5354	GGGTCCAGTTAAGCTG	14	1226
904669	N/A	N/A	5658	5673	TAGATGACTGAACTCA	79	1227
904701	N/A	N/A	5761	5776	GCCTCCTCCAGTTTGC	34	1228
904733	N/A	N/A	5801	5816	GATAAACCTTGTCTCC	65	1229
904765	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	73	1230
904797	N/A	N/A	5928	5943	GGAGACCTCCCTAAAC	33	1231
904829	N/A	N/A	5960	5975	GGCAAGGCTAAGTTCC	91	1232
904861	N/A	N/A	6111	6126	CAGCAAAGACAAGAAC	53	1233
904893	N/A	N/A	6201	6216	GTACAAAACTGCATTG	31	1234
904925	N/A	N/A	6255	6270	CACTAAACCCCA	26	123

					CACC		5
904957	N/A	N/A	6323	6338	GTGAGATCCAACTCGG	77	1236
904989	N/A	N/A	6374	6389	TGGGCCCACAGGATCC	4	1237
905021	N/A	N/A	6537	6552	ACTTCTGTTAGATACA	95	1238
905053	N/A	N/A	6594	6609	GTAACCCCCTGAAACT	45	1239
905085	N/A	N/A	6638	6653	AACATTCCTGGACAGG	31	1240
905117	N/A	N/A	6742	6757	CCCAGGTTTGGATGGA	49	1241
905149	N/A	N/A	6828	6843	AGGGAAATGAACGCAA	86	1242
905181	N/A	N/A	6988	7003	GCTGAGTGCTCTCGGC	57	1243
905213	N/A	N/A	7118	7133	GGGTACACGGCTCTCC	38	1244
905245	N/A	N/A	7239	7254	GTCTTGGGCACTCTCA	89	1245
905277	N/A	N/A	7300	7315	TAATGTCTCAAACTCC	90	1246
905309	N/A	N/A	7469	7484	ACCGCCCAAAACCATC	57	1247
905341	N/A	N/A	7836	7851	TGCACACACAAGAGAC	0	1248
905373	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	98	1249
905405	N/A	N/A	7995	8010	AACTCAAGTCAGTACA	81	1250
905437	N/A	N/A	8081	8096	CCCTGTAATCACACCC	71	1251

905501	N/A	N/A	8311	8326	TATTGGTTCAAAAGCA	87	1252
905533	N/A	N/A	8381	8396	CTGTTGGGTCAAACAC	41	1253
905565	N/A	N/A	8450	8465	AACATGAAGTGAGCCT	88	1254
905597	N/A	N/A	8621	8636	TTTTGGCACCTTCACC	76	1255
905629	N/A	N/A	8739	8754	ATTAGAGGGCTAGTGT	73	1256
905661	N/A	N/A	8824	8839	AAACTCAGGTGACTAC	75	1257
905693	N/A	N/A	8884	8899	TGGAGTCATTAGTGCT	91	1258
905725	N/A	N/A	8953	8968	AACAGCCATTGCATAA	10	1259

Таблица 19

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	74	13
903426	24	39	517	532	CAAGATATACCGAGGA	0	1260
903458	125	140	618	633	TTCCCCTGGCAGAGAC	3	1261
903490	253	268	N/A	N/A	CCCTCGCTCCAGCTTC	61	1262
903522	303	318	4778	4793	CTTACTTTGAGG	68	126

					ATCT		3
903618	560	575	12651	12666	TACTGCTGGCCTTTAT	59	1264
903650	629	644	12720	12735	CGGAGCCTTCTTATGT	30	1265
903682	670	685	12761	12776	TGGTGCCTTTGTGGAC	0	1266
903714	741	756	12832	12847	CAGACCCATGCCGACG	37	1267
903746	811	826	12902	12917	AAGCGGCTGTGATTCC	60	1268
903778	850	865	12941	12956	TCTTTCCGTAGTCCAT	14	1269
903810	931	946	13022	13037	CACCCAAAAACTCCCT	59	1270
903842	1008	1023	13099	13114	GGCACGGATGTCCTTC	48	1271
903874	1084	1099	13175	13190	AGATTGGCTCAGTGAC	91	1272
903906	1127	1142	13218	13233	CTGGGTTCATTAACCC	0	1273
903938	1212	1227	13303	13318	CACGAGGTAGACTACA	56	1274
903970	1345	1360	13436	13451	GTTCTTGGTCCGCCTG	62	1275
904002	1741	1756	13832	13847	ACCCTCTTTATCCCCC	91	1276
904034	1799	1814	13890	13905	TGTGCTCAGCTATGGA	84	1277
904066	1926	1941	14017	14032	TTAGTCTAAAGTAAAC	44	1278
904098	2284	2299	14375	14390	TGCTGGTTCCTTCAAG	76	1279

904130	2413	2428	14504	14519	TCATTCTTCGGAGGAC	73	1280
904162	2511	2526	14602	14617	ATCAGGAAGCCGCTGC	52	1281
904194	2609	2624	14700	14715	ATGGCCCACCACCTGC	0	1282
904226	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	96	1283
904258	2805	2820	14896	14911	GTCAATCCTGGGCGGC	63	1284
904322	N/A	N/A	1374	1389	TCATGATTGCAAAGCT	20	1285
904354	N/A	N/A	837	852	AGCTTTGTGAACCCAT	10	1286
904386	N/A	N/A	2482	2497	GCCCAAGCCCAGTCCA	0	1287
904418	N/A	N/A	3410	3425	AGGGTATATGAAAGTT	77	1288
904450	N/A	N/A	4340	4355	AGCCAGTGTGTATTGC	83	1289
904482	N/A	N/A	4733	4748	TTGCACCCTTGAGGAG	0	1290
904514	N/A	N/A	5058	5073	GCTAGGTGCCAGGGTA	78	1291
904546	N/A	N/A	5115	5130	CCCCCCCCCCCGCTGA	16	1292
904578	N/A	N/A	5303	5318	ACATTCCCACAGGGCC	0	1293
904610	N/A	N/A	5361	5376	GGATGTGGCAAAGGAC	54	1294
904642	N/A	N/A	5490	5505	GCCCTATTGTGTGGCA	0	1295
904674	N/A	N/A	5682	5697	ATTTTTCTTTGAC	64	129

					CGG		6
904706	N/A	N/A	5766	5781	ACGAAGCCTCCT CCAG	55	1297
904738	N/A	N/A	5807	5822	TCACCCGATAAA CCTT	82	1298
904770	N/A	N/A	5868	5883	CCCAAACAGGCA GTTT	57	1299
904802	N/A	N/A	5933	5948	TATTCGGAGACC TCCC	5	1300
904834	N/A	N/A	5965	5980	ACCTGGGCAAGG CTAA	52	1301
904866	N/A	N/A	6138	6153	CTTACTCCACACC TTA	72	1302
904898	N/A	N/A	6206	6221	GTTTGGTACAAA ACTG	0	1303
904930	N/A	N/A	6261	6276	TTGTCTCACTAAA CCC	21	1304
904962	N/A	N/A	6330	6345	AAGACCAGTGAG ATCC	50	1305
904994	N/A	N/A	6402	6417	AACCACCTGTAG GGAC	69	1306
905026	N/A	N/A	6542	6557	TGGGTACTTCTGT TAG	62	1307
905058	N/A	N/A	6600	6615	ACAGCTGTAACC CCCT	13	1308
905090	N/A	N/A	6680	6695	TGGTGGATATAA AAGC	39	1309
905122	N/A	N/A	6794	6809	AGCGATTGTCTT GTTT	72	1310
905154	N/A	N/A	6879	6894	TGCCGTGGCAAC TCTG	6	1311
905186	N/A	N/A	7037	7052	GTTTTTCCTCAGT CCC	69	1312

905218	N/A	N/A	7159	7174	GGCACCTCCATGTTGC	0	1313
905250	N/A	N/A	7244	7259	TGCTGGTCTTGGGCAC	17	1314
905282	N/A	N/A	7339	7354	CCTTATAGCTTACCTG	64	1315
905314	N/A	N/A	7475	7490	AGAGTCACCGCCCAAA	58	1316
905346	N/A	N/A	7843	7858	CTTGCCGTGCACACAC	10	1317
905378	N/A	N/A	7939	7954	TGGTTTGCAGGGATCT	56	1318
905410	N/A	N/A	8001	8016	ACAAAGAACTCAAGTC	55	1319
905442	N/A	N/A	8088	8103	GACTGCTCCCTGTAAT	0	1320
905474	N/A	N/A	8175	8190	ATGTGTTTAGGCATTC	81	1321
905506	N/A	N/A	8327	8342	CATTGGGTTATGAAAT	48	1322
905538	N/A	N/A	8386	8401	CATGCCTGTTGGGTCA	46	1323
905570	N/A	N/A	8460	8475	GCTCAGCACCAACATG	0	1324
905602	N/A	N/A	8631	8646	ACTCCAACCCTTTTGG	10	1325
905634	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	85	1326
905666	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	62	1327
905698	N/A	N/A	8893	8908	CTTGTTTTATGGAGTC	97	1328
905730	N/A	N/A	8960	8975	AGTGCATAACAG	9	132

					CCAT		9

Таблица 20

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	74	13
903427	25	40	518	533	CCAAGATATACCGAGG	12	1330
903459	129	144	622	637	AATCTTCCCCTGGCAG	13	1331
903491	254	269	N/A	N/A	ACCCTCGCTCCAGCTT	50	1332
903523	306	321	4781	4796	GGGCTTACTTTGAGGA	0	1333
903619	561	576	12652	12667	GTACTGCTGGCCTTTA	47	1334
903651	630	645	12721	12736	ACGGAGCCTTCTTATG	34	1335
903683	671	686	12762	12777	GTGGTGCCTTTGTGGA	0	1336
903715	742	757	12833	12848	CCAGACCCATGCCGAC	49	1337
903747	812	827	12903	12918	AAAGCGGCTGTGATTC	29	1338
903779	851	866	12942	12957	TTCTTTCCGTAGTCCA	38	1339
903811	932	947	13023	13038	TCACCCAAAAACTCCC	72	1340

903843	1010	1025	13101	13116	AGGGCACGGATGTCCT	3	1341
903875	1085	1100	13176	13191	GAGATTGGCTCAGTGA	69	1342
903907	1128	1143	13219	13234	GCTGGGTTCATTAACC	6	1343
903939	1230	1245	13321	13336	TAAGTGCTTTGATTCG	89	1344
903971	1346	1361	13437	13452	AGTTCTTGGTCCGCCT	52	1345
904003	1742	1757	13833	13848	CACCCTCTTTATCCCC	85	1346
904035	1800	1815	13891	13906	CTGTGCTCAGCTATGG	73	1347
904067	1928	1943	14019	14034	CTTTAGTCTAAAGTAA	16	1348
904099	2334	2349	14425	14440	ACTCTTGGGCTTTCTC	91	1349
904131	2414	2429	14505	14520	TTCATTCTTCGGAGGA	63	1350
904163	2512	2527	14603	14618	CATCAGGAAGCCGCTG	23	1351
904195	2612	2627	14703	14718	GCCATGGCCCACCACC	0	1352
904227	2744	2759	14835	14850	GCTTTCATGCTAATTT	40	1353
904259	2806	2821	14897	14912	GGTCAATCCTGGGCGG	58	1354
904323	N/A	N/A	1375	1390	CTCATGATTGCAAAGC	69	1355
904355	N/A	N/A	869	884	CTCAGCAGTCAAAACC	24	1356
904387	N/A	N/A	2515	2530	GTTCCTAGAAGA	25	135

					AGCC		7
904419	N/A	N/A	3411	3426	GAGGGTATATGAAAGT	59	1358
904451	N/A	N/A	4351	4366	TAGCTGGTGATAGCCA	27	1359
904483	N/A	N/A	4735	4750	TGTTGCACCCTTGAGG	23	1360
904515	N/A	N/A	5064	5079	TCATTTGCTAGGTGCC	84	1361
904547	N/A	N/A	5172	5187	GGTCAACCTCCTCTCC	3	1362
904579	N/A	N/A	5304	5319	TACATTCCCACAGGGC	23	1363
904611	N/A	N/A	5379	5394	CGCCAGGTCACACAGA	69	1364
904643	N/A	N/A	5491	5506	GGCCCTATTGTGTGGC	0	1365
904675	N/A	N/A	5683	5698	GATTTTTCTTTGACCG	95	1366
904707	N/A	N/A	5767	5782	CACGAAGCCTCCTCCA	38	1367
904739	N/A	N/A	5808	5823	TTCACCCGATAAACCT	69	1368
904771	N/A	N/A	5869	5884	ACCCAAACAGGCAGTT	2	1369
904803	N/A	N/A	5934	5949	GTATTCGGAGACCTCC	25	1370
904835	N/A	N/A	5966	5981	AACCTGGGCAAGGCTA	21	1371
904867	N/A	N/A	6140	6155	TGCTTACTCCACACCT	65	1372
904899	N/A	N/A	6210	6225	CCATGTTTGGTACAAA	61	1373

904931	N/A	N/A	6262	6277	CTTGTCTCACTAAACC	30	1374
904963	N/A	N/A	6331	6346	TAAGACCAGTGAGATC	41	1375
904995	N/A	N/A	6403	6418	AAACCACCTGTAGGGA	42	1376
905027	N/A	N/A	6543	6558	ATGGGTACTTCTGTTA	79	1377
905059	N/A	N/A	6604	6619	TAGAACAGCTGTAACC	48	1378
905091	N/A	N/A	6682	6697	GCTGGTGGATATAAAA	0	1379
905123	N/A	N/A	6795	6810	GAGCGATTGTCTTGTT	89	1380
905155	N/A	N/A	6880	6895	TTGCCGTGGCAACTCT	0	1381
905187	N/A	N/A	7038	7053	AGTTTTTCCTCAGTCC	56	1382
905219	N/A	N/A	7160	7175	AGGCACCTCCATGTTG	11	1383
905251	N/A	N/A	7256	7271	GGAGATTCCTCCTGCT	0	1384
905283	N/A	N/A	7340	7355	CCCTTATAGCTTACCT	64	1385
905315	N/A	N/A	7476	7491	GAGAGTCACCGCCCAA	65	1386
905347	N/A	N/A	7844	7859	TCTTGCCGTGCACACA	26	1387
905379	N/A	N/A	7940	7955	GTGGTTTGCAGGGATC	82	1388
905411	N/A	N/A	8006	8021	GGTCTACAAAGAACTC	42	1389
905443	N/A	N/A	8089	8104	GGACTGCTCCCT	17	139

					GTAA		0
905475	N/A	N/A	8176	8191	GATGTGTTTAGGCATT	84	1391
905507	N/A	N/A	8329	8344	ATCATTGGGTTATGAA	15	1392
905539	N/A	N/A	8387	8402	ACATGCCTGTTGGGTC	48	1393
905571	N/A	N/A	8461	8476	AGCTCAGCACCAACAT	22	1394
905603	N/A	N/A	8632	8647	GACTCCAACCCTTTTG	19	1395
905635	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	80	1396
905667	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	83	1397
905699	N/A	N/A	8894	8909	ACTTGTTTTATGGAGT	30	1398
905731	N/A	N/A	8961	8976	GAGTGCATAACAGCCA	9	1399

Таблица 21

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13
903436	41	56	534	549	ACAGGTCCTCCAGTCC	37	1400
903468	154	169	2364	2379	TGTCGCTGCAGGGCCT	35	1401

903500	263	278	12661	12676	TTTTGTTGCACCCTCG	84	1402
903532	346	361	N/A	N/A	TGCTCTCTGGGTCCAT	8	1403
903628	570	585	N/A	N/A	CCAGTTTCTGTACTGC	23	1404
903660	642	657	12733	12748	ATCTGCAAGGGCACGG	39	1405
903692	680	695	12771	12786	TTGGCGATGGTGGTGC	0	1406
903724	758	773	12849	12864	CCCTCTGTGAAGGGTG	0	1407
903756	824	839	12915	12930	GTAATCCCGGTCAAAG	41	1408
903788	862	877	12953	12968	GTGTCCACCACTTCTT	18	1409
903820	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	94	1410
903852	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	74	1411
903884	1097	1112	13188	13203	CCGCTTTCAGCTGAGA	39	1412
903916	1158	1173	13249	13264	GAGCTTGACTCCTCTG	5	1413
903948	1241	1256	13332	13347	GCCCCCTCATGTAAGT	11	1414
903980	1382	1397	13473	13488	ATATCTCTCCTGGTGG	69	1415
904012	1755	1770	13846	13861	ATAAACTTTACCTCAC	62	1416
904044	1842	1857	13933	13948	CTTCTCCTTGCTGCAC	84	1417
904076	1949	1964	14040	14055	CACCCGGCCCCC	36	141

					CAAT		8
904108	2348	2363	14439	14454	ATCCAACTGTTCTAAC	64	1419
904140	2486	2501	14577	14592	ATATGCCCCCAGGAGG	40	1420
904172	2527	2542	14618	14633	CACCCCAATGACCATC	63	1421
904204	2679	2694	14770	14785	TGGTTCTCACATACTC	91	1422
904236	2777	2792	14868	14883	CTAGAGATCTGAGCTT	14	1423
904268	2846	2861	14937	14952	CAGCTTGATGAGTAGG	21	1424
904300	N/A	N/A	2354	2369	GGGCCTCCTCCTTGAG	2	1425
904364	N/A	N/A	1115	1130	AAGTTGGTGCTCAGAC	8	1426
904396	N/A	N/A	2572	2587	ACAGCGGGTCCTCCCT	60	1427
904428	N/A	N/A	3809	3824	TCGCATAAAACTTTGC	43	1428
904460	N/A	N/A	4464	4479	CAGAGGACGGGCAGCC	0	1429
904492	N/A	N/A	4914	4929	AGTCCATCCGGGTTCT	27	1430
904524	N/A	N/A	5074	5089	CCCACTTGAGTCATTT	67	1431
904556	N/A	N/A	5201	5216	AGAGCGGGAGGTGACA	25	1432
904588	N/A	N/A	5314	5329	TCAGGCCCGATACATT	0	1433
904620	N/A	N/A	5415	5430	ATTATTCTCATGGTAC	73	1434

904652	N/A	N/A	5500	5515	CCTTAGGGAGGCCCTA	16	1435
904684	N/A	N/A	5702	5717	AAAATTCTATTGGGCC	0	1436
904716	N/A	N/A	5779	5794	TTTTCACCATAGCACG	87	1437
904748	N/A	N/A	5828	5843	GTCCTTACTGCAGTTT	95	1438
904780	N/A	N/A	5891	5906	CAGGGATTTTCCAACA	77	1439
904812	N/A	N/A	5943	5958	GTCTCACCTGTATTCG	34	1440
904844	N/A	N/A	6022	6037	TTGCACTAAAAGCTGA	62	1441
904876	N/A	N/A	6153	6168	CCAGAAATCCTTATGC	35	1442
904908	N/A	N/A	6223	6238	GTTCCATGTATGCCCA	85	1443
904940	N/A	N/A	6280	6295	ACACTCAATCATACCC	64	1444
904972	N/A	N/A	6341	6356	CCAATTCAGCTAAGAC	73	1445
905004	N/A	N/A	6414	6429	AGGAGTTGCTGAAACC	69	1446
905036	N/A	N/A	6553	6568	GTCATATCAGATGGGT	92	1447
905068	N/A	N/A	6616	6631	CTACGAGGCCTTTAGA	23	1448
905100	N/A	N/A	6721	6736	CCTCTGGCACTAAATC	40	1449
905132	N/A	N/A	6804	6819	TGGCTGGGCGAGCGAT	38	1450
905164	N/A	N/A	6889	6904	CTGACTTGGTTGC	60	145

					CGT		1
905196	N/A	N/A	7080	7095	GGGCCTGTTATTAAAC	0	1452
905228	N/A	N/A	7169	7184	TGATCCTTGAGGCACC	28	1453
905260	N/A	N/A	7270	7285	AACTACCATGCAAAGG	38	1454
905292	N/A	N/A	7380	7395	ACTCCTTATGTTTTGA	94	1455
905324	N/A	N/A	7485	7500	CCAGACAGCGAGAGTC	78	1456
905356	N/A	N/A	7862	7877	GCATGATGTAAAATTG	6	1457
905388	N/A	N/A	7975	7990	AGGATTACTCCTGAAG	0	1458
905420	N/A	N/A	8017	8032	AAATAATGGTAGGTCT	77	1459
905452	N/A	N/A	8120	8135	GGTATATTCCTGACCA	25	1460
905484	N/A	N/A	8185	8200	TGGAATCCAGATGTGT	65	1461
905516	N/A	N/A	8340	8355	AATATCAACACATCAT	82	1462
905548	N/A	N/A	8409	8424	CCAGTGATCACTTCCA	78	1463
905580	N/A	N/A	8517	8532	AACATTGAAACACCAG	94	1464
905612	N/A	N/A	8665	8680	AGCTTCCATAAGCCAG	12	1465
905644	N/A	N/A	8756	8771	GGTAGGGCTCTAATTC	60	1466
905676	N/A	N/A	8867	8882	TAGAGGGAATTGTGTG	61	1467

905708	N/A	N/A	8907	8922	GCTGTGATGTGGGACT	89	1468
905740	N/A	N/A	8971	8986	GAAAGTGTGGGAGTGC	8	1469

Таблица 22

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	82	13
903437	42	57	535	550	GACAGGTCCTCCAGTC	14	1470
903469	155	170	2365	2380	ATGTCGCTGCAGGGCC	18	1471
903533	349	364	N/A	N/A	TACTGCTCTCTGGGTC	33	1472
903629	571	586	12662	12677	ACCAGTTTCTGTACTG	4	1473
903661	643	658	12734	12749	CATCTGCAAGGGCACG	43	1474
903693	681	696	12772	12787	ATTGGCGATGGTGGTG	27	1475
903725	759	774	12850	12865	TCCCTCTGTGAAGGGT	0	1476
903757	827	842	12918	12933	CTGGTAATCCCGGTCA	63	1477
903789	863	878	12954	12969	TGTGTCCACCACTTCT	39	1478
903821	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGC	98	147

					TAAG		9
903853	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTC TGGC	91	1480
903885	1098	1113	13189	13204	ACCGCTTTCAGCT GAG	10	1481
903917	1159	1174	13250	13265	TGAGCTTGACTCC TCT	6	1482
903949	1242	1257	13333	13348	TGCCCCCTCATGT AAG	46	1483
903981	1384	1399	13475	13490	GCATATCTCTCCT GGT	81	1484
904013	1764	1779	13855	13870	CTCAGTTCCATAA ACT	87	1485
904045	1844	1859	13935	13950	GCCTTCTCCTTGC TGC	57	1486
904077	1950	1965	14041	14056	ACACCCGGCCCC CCAA	49	1487
904109	2349	2364	14440	14455	TATCCAACTGTTC TAA	68	1488
904141	2487	2502	14578	14593	GATATGCCCCCA GGAG	84	1489
904173	2528	2543	14619	14634	CCACCCCAATGA CCAT	67	1490
904205	2680	2695	14771	14786	TTGGTTCTCACAT ACT	84	1491
904237	2778	2793	14869	14884	TCTAGAGATCTG AGCT	20	1492
904269	2847	2862	14938	14953	CCAGCTTGATGA GTAG	30	1493
904365	N/A	N/A	1116	1131	CAAGTTGGTGCT CAGA	0	1494
904397	N/A	N/A	2583	2598	TCAACTAGGATA CAGC	82	1495

904429	N/A	N/A	3817	3832	ATCCTTCTTCGCATAA	80	1496
904461	N/A	N/A	4467	4482	AATCAGAGGACGGGCA	5	1497
904493	N/A	N/A	4916	4931	CTAGTCCATCCGGGTT	49	1498
904525	N/A	N/A	5075	5090	CCCCACTTGAGTCATT	57	1499
904557	N/A	N/A	5202	5217	CAGAGCGGGAGGTGAC	24	1500
904589	N/A	N/A	5315	5330	ATCAGGCCCGATACAT	0	1501
904621	N/A	N/A	5436	5451	CTCAAGACAACATGGG	43	1502
904653	N/A	N/A	5501	5516	CCCTTAGGGAGGCCCT	13	1503
904685	N/A	N/A	5721	5736	CTTACTCAATTAACTC	77	1504
904717	N/A	N/A	5782	5797	ACTTTTTCACCATAGC	94	1505
904749	N/A	N/A	5829	5844	TGTCCTTACTGCAGTT	82	1506
904781	N/A	N/A	5892	5907	CCAGGGATTTTCCAAC	69	1507
904813	N/A	N/A	5944	5959	GGTCTCACCTGTATTC	32	1508
904845	N/A	N/A	6023	6038	TTTGCACTAAAAGCTG	67	1509
904877	N/A	N/A	6154	6169	CCCAGAAATCCTTATG	37	1510
904909	N/A	N/A	6224	6239	CGTTCCATGTATGCCC	93	1511
904941	N/A	N/A	6281	6296	CACACTCAATCA	22	151

					TACC		2
904973	N/A	N/A	6343	6358	GGCCAATTCAGC TAAG	7	151 3
905069	N/A	N/A	6617	6632	CCTACGAGGCCT TTAG	59	151 4
905101	N/A	N/A	6722	6737	ACCTCTGGCACT AAAT	59	151 5
905133	N/A	N/A	6805	6820	TTGGCTGGGCGA GCGA	61	151 6
905165	N/A	N/A	6890	6905	GCTGACTTGGTTG CCG	10	151 7
905197	N/A	N/A	7081	7096	TGGGCCTGTTATT AAA	14	151 8
905229	N/A	N/A	7170	7185	CTGATCCTTGAG GCAC	72	151 9
905261	N/A	N/A	7271	7286	CAACTACCATGC AAAG	53	152 0
905293	N/A	N/A	7381	7396	AACTCCTTATGTT TTG	89	152 1
905325	N/A	N/A	7486	7501	TCCAGACAGCGA GAGT	83	152 2
905357	N/A	N/A	7863	7878	GGCATGATGTAA AATT	33	152 3
905389	N/A	N/A	7977	7992	GCAGGATTACTC CTGA	10	152 4
905421	N/A	N/A	8053	8068	ACAGTGAAACAA GCAA	93	152 5
905453	N/A	N/A	8121	8136	TGGTATATTCCTG ACC	35	152 6
905485	N/A	N/A	8201	8216	CCTTAATGTAAAT TCC	90	152 7
905517	N/A	N/A	8345	8360	ATGTGAATATCA ACAC	74	152 8

905549	N/A	N/A	8410	8425	CCCAGTGATCACTTCC	78	1529
905581	N/A	N/A	8518	8533	GAACATTGAAACACCA	93	1530
905613	N/A	N/A	8666	8681	CAGCTTCCATAAGCCA	30	1531
905645	N/A	N/A	8767	8782	GAGATCACAAGGGTAG	98	1532
905677	N/A	N/A	8868	8883	ATAGAGGGAATTGTGT	45	1533
905709	N/A	N/A	8908	8923	AGCTGTGATGTGGGAC	63	1534
905741	N/A	N/A	8978	8993	GTTGGAGGAAAGTGTG	19	1535
905773	N/A	N/A	9795	9810	TCTGACATAAGCCCAG	0	1536
905805	N/A	N/A	10425	10440	AGAACCACCTATATAA	60	1537

Таблица 23

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	88	13
903422	20	35	513	528	ATATACCGAGGAATTC	7	1538
903454	77	92	570	585	ATCCCACCTCCAGTTA	49	1539
903486	218	233	4511	4526	CCAAGGAAAAGT	47	154

					GCAC		0
903518	297	312	4772	4787	TTGAGGATCTCCAGTA	55	1541
903614	543	558	12634	12649	GTGCCAGTTTTTGTCT	0	1542
903646	625	640	12716	12731	GCCTTCTTATGTTATC	30	1543
903678	665	680	12756	12771	CCTTTGTGGACCTTCT	71	1544
903710	737	752	12828	12843	CCCATGCCGACGAGGG	11	1545
903742	807	822	12898	12913	GGCTGTGATTCCCAAC	28	1546
903774	845	860	12936	12951	CCGTAGTCCATGGTAC	11	1547
903806	902	917	12993	13008	TTGTCAAGGCTTTTGA	69	1548
903838	1004	1019	13095	13110	CGGATGTCCTTCCCAA	23	1549
903870	1080	1095	13171	13186	TGGCTCAGTGACCCGG	31	1550
903902	1122	1137	13213	13228	TTCATTAACCCTCTCC	74	1551
903934	1208	1223	13299	13314	AGGTAGACTACATCCA	40	1552
903966	1341	1356	13432	13447	TTGGTCCGCCTGCAGA	64	1553
903998	1708	1723	13799	13814	TTGGGTCAAAAGCGAT	92	1554
904030	1794	1809	13885	13900	TCAGCTATGGAAATGC	93	1555
904062	1921	1936	14012	14027	CTAAAGTAAACTGCTT	63	1556

904094	2279	2294	14370	14385	GTTCCTTCAAGCCTCC	92	1557
904126	2408	2423	14499	14514	CTTCGGAGGACATTGA	70	1558
904158	2506	2521	14597	14612	GAAGCCGCTGCCTGAC	78	1559
904190	2594	2609	14685	14700	CCCTTCAGTGTTCAAG	89	1560
904222	2720	2735	14811	14826	TTTACTTACCGGGTAA	22	1561
904254	2801	2816	14892	14907	ATCCTGGGCGGCGACA	84	1562
904318	N/A	N/A	1345	1360	AGGCACCATTCTGCAA	29	1563
904350	N/A	N/A	820	835	TGAGCTGTTTCCCCAA	39	1564
904382	N/A	N/A	2474	2489	CCAGTCCAATTGTGCA	43	1565
904414	N/A	N/A	2828	2843	TGTTCACTGTGTGATC	74	1566
904446	N/A	N/A	4306	4321	GCCTCTTACATGTGTC	52	1567
904478	N/A	N/A	4693	4708	TGTGAGCCACCAGTGG	0	1568
904510	N/A	N/A	5024	5039	GGGCCGTGTCACCCTA	8	1569
904542	N/A	N/A	5111	5126	CCCCCCCGCTGATTCC	19	1570
904574	N/A	N/A	5241	5256	ACCAGCCTCAGGTGGA	12	1571
904606	N/A	N/A	5353	5368	CAAAGGACAGACCGGG	64	1572
904638	N/A	N/A	5464	5479	AGGCCAGGTAGC	9	157

					CGTG		3
904670	N/A	N/A	5659	5674	TTAGATGACTGAACTC	75	1574
904702	N/A	N/A	5762	5777	AGCCTCCTCCAGTTTG	32	1575
904734	N/A	N/A	5802	5817	CGATAAACCTTGTCTC	44	1576
904766	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	97	1577
904798	N/A	N/A	5929	5944	CGGAGACCTCCCTAAA	12	1578
904830	N/A	N/A	5961	5976	GGGCAAGGCTAAGTTC	56	1579
904862	N/A	N/A	6112	6127	CCAGCAAAGACAAGAA	87	1580
904894	N/A	N/A	6202	6217	GGTACAAAACTGCATT	78	1581
904926	N/A	N/A	6256	6271	TCACTAAACCCCACAC	0	1582
904958	N/A	N/A	6325	6340	CAGTGAGATCCAACTC	40	1583
904990	N/A	N/A	6375	6390	ATGGGCCCACAGGATC	0	1584
905022	N/A	N/A	6538	6553	TACTTCTGTTAGATAC	92	1585
905054	N/A	N/A	6595	6610	TGTAACCCCCTGAAAC	17	1586
905086	N/A	N/A	6641	6656	TGAAACATTCCTGGAC	85	1587
905118	N/A	N/A	6743	6758	ACCCAGGTTTGGATGG	33	1588
905150	N/A	N/A	6875	6890	GTGGCAACTCTGTAAG	10	1589

905182	N/A	N/A	6989	7004	GGCTGAGTGCTCTCGG	60	1590
905214	N/A	N/A	7119	7134	AGGGTACACGGCTCTC	45	1591
905246	N/A	N/A	7240	7255	GGTCTTGGGCACTCTC	79	1592
905278	N/A	N/A	7301	7316	ATAATGTCTCAAACTC	77	1593
905310	N/A	N/A	7470	7485	CACCGCCCAAAACCAT	25	1594
905342	N/A	N/A	7838	7853	CGTGCACACACAAGAG	0	1595
905374	N/A	N/A	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	83	1596
905406	N/A	N/A	7996	8011	GAACTCAAGTCAGTAC	73	1597
905438	N/A	N/A	8083	8098	CTCCCTGTAATCACAC	40	1598
905470	N/A	N/A	8168	8183	TAGGCATTCAGAATTT	71	1599
905502	N/A	N/A	8313	8328	ATTATTGGTTCAAAAG	35	1600
905534	N/A	N/A	8382	8397	CCTGTTGGGTCAAACA	45	1601
905566	N/A	N/A	8452	8467	CCAACATGAAGTGAGC	79	1602
905598	N/A	N/A	8622	8637	CTTTTGGCACCTTCAC	83	1603
905630	N/A	N/A	8740	8755	TATTAGAGGGCTAGTG	55	1604
905662	N/A	N/A	8825	8840	TAAACTCAGGTGACTA	60	1605
905694	N/A	N/A	8885	8900	ATGGAGTCATTA	85	160

					GTGC		6
905726	N/A	N/A	8954	8969	TAACAGCCATTGCATA	6	1607

Таблица 24

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	87	13
903423	21	36	514	529	GATATACCGAGGAATT	17	1608
903455	78	93	571	586	GATCCCACCTCCAGTT	29	1609
903487	220	235	4513	4528	CACCAAGGAAAAGTGC	3	1610
903519	300	315	4775	4790	ACTTTGAGGATCTCCA	66	1611
903615	544	559	12635	12650	CGTGCCAGTTTTTGTC	0	1612
903647	626	641	12717	12732	AGCCTTCTTATGTTAT	44	1613
903679	666	681	12757	12772	GCCTTTGTGGACCTTC	77	1614
903711	738	753	12829	12844	ACCCATGCCGACGAGG	19	1615
903743	808	823	12899	12914	CGGCTGTGATTCCCAA	19	1616
903775	846	861	12937	12952	TCCGTAGTCCATGGTA	5	1617

903807	907	922	12998	13013	TCAATTTGTCAAGGCT	94	1618
903839	1005	1020	13096	13111	ACGGATGTCCTTCCCA	40	1619
903871	1081	1096	13172	13187	TTGGCTCAGTGACCCG	44	1620
903903	1124	1139	13215	13230	GGTTCATTAACCCTCT	39	1621
903935	1209	1224	13300	13315	GAGGTAGACTACATCC	29	1622
903967	1342	1357	13433	13448	CTTGGTCCGCCTGCAG	42	1623
903999	1709	1724	13800	13815	TTTGGGTCAAAAGCGA	89	1624
904031	1796	1811	13887	13902	GCTCAGCTATGGAAAT	77	1625
904063	1923	1938	14014	14029	GTCTAAAGTAAACTGC	88	1626
904095	2281	2296	14372	14387	TGGTTCCTTCAAGCCT	35	1627
904127	2409	2424	14500	14515	TCTTCGGAGGACATTG	64	1628
904159	2507	2522	14598	14613	GGAAGCCGCTGCCTGA	80	1629
904191	2595	2610	14686	14701	GCCCTTCAGTGTTCAA	47	1630
904223	2721	2736	14812	14827	GTTTACTTACCGGGTA	83	1631
904255	2802	2817	14893	14908	AATCCTGGGCGGCGAC	79	1632
904319	N/A	N/A	1347	1362	ACAGGCACCATTCTGC	38	1633
904351	N/A	N/A	825	840	CCATCTGAGCTGT	30	163

					TTC		4
904383	N/A	N/A	2475	2490	CCCAGTCCAATTGTGC	34	1635
904415	N/A	N/A	2885	2900	TTGCTGTAAGGGACAA	53	1636
904447	N/A	N/A	4310	4325	CAGAGCCTCTTACATG	47	1637
904479	N/A	N/A	4694	4709	ATGTGAGCCACCAGTG	46	1638
904511	N/A	N/A	5025	5040	TGGGCCGTGTCACCCT	9	1639
904543	N/A	N/A	5112	5127	CCCCCCCCGCTGATTC	43	1640
904575	N/A	N/A	5243	5258	GGACCAGCCTCAGGTG	0	1641
904607	N/A	N/A	5354	5369	GCAAAGGACAGACCGG	32	1642
904639	N/A	N/A	5465	5480	CAGGCCAGGTAGCCGT	22	1643
904671	N/A	N/A	5660	5675	TTTAGATGACTGAACT	69	1644
904703	N/A	N/A	5763	5778	AAGCCTCCTCCAGTTT	23	1645
904735	N/A	N/A	5803	5818	CCGATAAACCTTGTCT	67	1646
904767	N/A	N/A	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	43	1647
904799	N/A	N/A	5930	5945	TCGGAGACCTCCCTAA	25	1648
904831	N/A	N/A	5962	5977	TGGGCAAGGCTAAGTT	49	1649
904863	N/A	N/A	6135	6150	ACTCCACACCTTAATT	36	1650

904895	N/A	N/A	6203	6218	TGGTACAAAACTGCAT	66	1651
904927	N/A	N/A	6257	6272	CTCACTAAACCCCACA	29	1652
904959	N/A	N/A	6326	6341	CCAGTGAGATCCAACT	70	1653
904991	N/A	N/A	6376	6391	GATGGGCCCACAGGAT	2	1654
905023	N/A	N/A	6539	6554	GTACTTCTGTTAGATA	66	1655
905055	N/A	N/A	6597	6612	GCTGTAACCCCCTGAA	85	1656
905087	N/A	N/A	6645	6660	GCCCTGAAACATTCCT	20	1657
905119	N/A	N/A	6744	6759	AACCCAGGTTTGGATG	40	1658
905151	N/A	N/A	6876	6891	CGTGGCAACTCTGTAA	41	1659
905183	N/A	N/A	6991	7006	TCGGCTGAGTGCTCTC	63	1660
905215	N/A	N/A	7120	7135	CAGGGTACACGGCTCT	40	1661
905247	N/A	N/A	7241	7256	TGGTCTTGGGCACTCT	76	1662
905279	N/A	N/A	7335	7350	ATAGCTTACCTGTGGG	38	1663
905311	N/A	N/A	7471	7486	TCACCGCCCAAAACCA	29	1664
905343	N/A	N/A	7839	7854	CCGTGCACACACAAGA	0	1665
905375	N/A	N/A	7928	7943	GATCTGGGAATTATGG	62	1666
905407	N/A	N/A	7997	8012	AGAACTCAAGTC	92	166

					AGTA		7
905439	N/A	N/A	8084	8099	GCTCCCTGTAATCACA	35	1668
905471	N/A	N/A	8172	8187	TGTTTAGGCATTCAGA	86	1669
905503	N/A	N/A	8317	8332	TGAAATTATTGGTTCA	6	1670
905535	N/A	N/A	8383	8398	GCCTGTTGGGTCAAAC	60	1671
905567	N/A	N/A	8453	8468	ACCAACATGAAGTGAG	72	1672
905599	N/A	N/A	8623	8638	CCTTTTGGCACCTTCA	93	1673
905631	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	78	1674
905663	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	64	1675
905695	N/A	N/A	8886	8901	TATGGAGTCATTAGTG	81	1676
905727	N/A	N/A	8955	8970	ATAACAGCCATTGCAT	14	1677

Таблица 25

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	95	13
903501	264	279	N/A	N/A	GTTTTGTTGCACCCTC	98	1678

903543	402	417	9065	9080	ATTCTGTGTGCTCACT	98	1679
903545	405	420	9068	9083	CAGATTCTGTGTGCTC	98	1680
903556	419	434	9082	9097	GTCAGCAGGAGTAGCA	65	1681
903557	421	436	9084	9099	CAGTCAGCAGGAGTAG	84	1682
903558	422	437	9085	9100	TCAGTCAGCAGGAGTA	92	1683
903564	429	444	9092	9107	CTCATTATCAGTCAGC	94	1684
903567	434	449	9097	9112	CAGGCCTCATTATCAG	40	1685
903568	435	450	9098	9113	CCAGGCCTCATTATCA	52	1686
903569	436	451	9099	9114	TCCAGGCCTCATTATC	69	1687
903570	437	452	9100	9115	TTCCAGGCCTCATTAT	55	1688
903571	438	453	9101	9116	GTTCCAGGCCTCATTA	74	1689
903572	439	454	9102	9117	CGTTCCAGGCCTCATT	97	1690
903573	440	455	9103	9118	CCGTTCCAGGCCTCAT	81	1691
903574	441	456	9104	9119	TCCGTTCCAGGCCTCA	85	1692
903575	443	458	9106	9121	AATCCGTTCCAGGCCT	52	1693
903576	444	459	9107	9122	GAATCCGTTCCAGGCC	55	1694
903577	445	460	9108	9123	CGAATCCGTTCC	45	169

					AGGC		5
903578	446	461	9109	9124	ACGAATCCGTTCCAGG	43	1696
903579	447	462	9110	9125	CACGAATCCGTTCCAG	61	1697
903581	449	464	9112	9127	GCCACGAATCCGTTCC	35	1698
903582	450	465	9113	9128	AGCCACGAATCCGTTC	53	1699
903583	451	466	9114	9129	CAGCCACGAATCCGTT	47	1700
903584	452	467	9115	9130	GCAGCCACGAATCCGT	40	1701
903585	453	468	9116	9131	AGCAGCCACGAATCCG	82	1702
903586	469	484	N/A	N/A	TCCTGGGCAGTTCAGC	53	1703
903587	471	486	N/A	N/A	ATTCCTGGGCAGTTCA	89	1704
903589	473	488	N/A	N/A	TCATTCCTGGGCAGTT	74	1705
903592	501	516	12592	12607	GTCCAGAGCTTTACGG	65	1706
903595	504	519	12595	12610	GTTGTCCAGAGCTTTA	94	1707
903596	505	520	12596	12611	GGTTGTCCAGAGCTTT	98	1708
903597	506	521	12597	12612	AGGTTGTCCAGAGCTT	83	1709
903598	507	522	12598	12613	AAGGTTGTCCAGAGCT	80	1710
903599	508	523	12599	12614	CAAGGTTGTCCAGAGC	91	1711

903600	509	524	12600	12615	GCAAGGTTGTCCAGAG	90	1712
903606	515	530	12606	12621	TGTCTTGCAAGGTTGT	98	1713
903607	516	531	12607	12622	TTGTCTTGCAAGGTTG	96	1714
903639	616	631	12707	12722	TGTTATCCTCAAGCTC	76	1715
903959	1334	1349	13425	13440	GCCTGCAGAATCTTAT	65	1716
903991	1394	1409	13485	13500	CCCCTGCCAGGCATAT	71	1717
903997	1707	1722	13798	13813	TGGGTCAAAAGCGATG	96	1718
904055	1867	1882	13958	13973	TTATTGCAGGCTCCAA	96	1719
904221	2719	2734	14810	14825	TTACTTACCGGGTAAG	57	1720
904279	N/A	N/A	449	464	CAGCAAACACGCTCCC	23	1721
904509	N/A	N/A	5023	5038	GGCCGTGTCACCCTAA	46	1722
904637	N/A	N/A	5463	5478	GGCCAGGTAGCCGTGT	46	1723
904951	N/A	N/A	6306	6321	GCTGGGTCTGACCCAC	0	1724
905005	N/A	N/A	6415	6430	AAGGAGTTGCTGAAAC	75	1725
905015	N/A	N/A	6438	6453	GCAGGTTCACATGACA	88	1726
905019	N/A	N/A	6534	6549	TCTGTTAGATACAAAC	92	1727
905037	N/A	N/A	6570	6585	TGGGAAACTCAA	77	172

					CTGG		8
905111	N/A	N/A	6734	6749	TGGATGGAAGGAACCT	73	1729
905469	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	98	1730
905837	N/A	N/A	11345	11360	CCCACCATTGATGGGT	30	1731
905869	N/A	N/A	12150	12165	TCACTATCGATCAAAT	53	1732

Таблица 26

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
905758	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	90	1733
905867	N/A	N/A	12079	12094	TCATCATAGATACTCC	87	1734
972204	N/A	N/A	9219	9234	GGAGGTGTGCCTGTCA	49	1735
972206	N/A	N/A	9311	9326	GCTACTCACTGCCAGC	0	1736
972208	N/A	N/A	9356	9371	AGAAATGACCCTGTTC	31	1737
972210	N/A	N/A	9450	9465	CACGATCTCATTTTTC	79	1738
972212	N/A	N/A	9453	9468	ATGCACGATCTCATTT	5	1739
972214	N/A	N/A	9455	9470	ACATGCACGATCTCAT	48	1740

972216	N/A	N/A	9458	9473	TTTACATGCACG ATCT	66	1741
972218	N/A	N/A	9460	9475	ACTTTACATGCA CGAT	89	1742
972220	N/A	N/A	9481	9496	GTGTCAGTCATT ATGC	79	1743
972222	N/A	N/A	9501	9516	GTTAACTGTGCA CCTA	25	1744
972224	N/A	N/A	9519	9534	AGCTTGTAAGAT GTTA	44	1745
972226	N/A	N/A	9551	9566	GAAGATCCTTAA CCCT	46	1746
972228	N/A	N/A	9622	9637	ACATTGGTTAGG TCAG	82	1747
972230	N/A	N/A	9624	9639	ACACATTGGTTA GGTC	55	1748
972232	N/A	N/A	9672	9687	GGAATTCCTCAG ATGA	15	1749
972234	N/A	N/A	9678	9693	GTTTATGGAATT CCTC	95	1750
972236	N/A	N/A	9689	9704	GGTCCTGCCGTG TTTA	29	1751
972238	N/A	N/A	9846	9861	TCCTATCACATTG AGT	37	1752
972240	N/A	N/A	9869	9884	TGCCTCTAAGGC CTTC	10	1753
972242	N/A	N/A	9904	9919	ATCTTGGTGTTG GTTC	68	1754
972244	N/A	N/A	10059	10074	TTAAGTTTCAAG CCCT	77	1755
972246	N/A	N/A	10072	10087	GTTCATGACCTC CTTA	76	1756
972248	N/A	N/A	10083	10098	GTCCTCTGCAAG	65	175

					TTCA		7
972250	N/A	N/A	10125	10140	GATCATCCAGAC AGGG	27	1758
972252	N/A	N/A	10196	10211	GAACTTGCCAGT TCCA	32	1759
972254	N/A	N/A	10257	10272	TGCTTGTCAATGT CAG	72	1760
972256	N/A	N/A	10265	10280	AGACATACTGCT TGTC	0	1761
972258	N/A	N/A	10285	10300	TACTATGAAAAT GGTC	11	1762
972260	N/A	N/A	10297	10312	AGCAACTAATTC TACT	47	1763
972262	N/A	N/A	10307	10322	ACAAATTGGCAG CAAC	81	1764
972264	N/A	N/A	10309	10324	ACACAAATTGGC AGCA	72	1765
972266	N/A	N/A	10420	10435	CACCTATATAAA TTGC	39	1766
972268	N/A	N/A	10464	10479	GCAATTTTATGG AACC	94	1767
972270	N/A	N/A	10507	10522	CTTAGTAGTGAC AGCT	40	1768
972272	N/A	N/A	10521	10536	AGCCTAACTGAT GCCT	14	1769
972274	N/A	N/A	10543	10558	GGTCTCACTCGC AGGT	52	1770
972276	N/A	N/A	10623	10638	GGCTATTCATTCT GGC	0	1771
972278	N/A	N/A	10631	10646	GGAGATCTGGCT ATTC	71	1772
972280	N/A	N/A	10669	10684	GCTACTGGTTCT GGCC	0	1773

972282	N/A	N/A	10774	10789	GAGTACTTTGAATTCA	0	1774
972284	N/A	N/A	10788	10803	GTCTGGCTATCTCTGA	49	1775
972286	N/A	N/A	10798	10813	AGACATTGCAGTCTGG	22	1776
972288	N/A	N/A	10835	10850	TAAATTTGCAGGTGGT	96	1777
972290	N/A	N/A	10837	10852	CTTAAATTTGCAGGTG	89	1778
972292	N/A	N/A	10852	10867	GGATTTAGAAATCCCC	7	1779
972294	N/A	N/A	10944	10959	TGTGTTCTTTCCGTGT	48	1780
972296	N/A	N/A	11017	11032	GACAATGAAGCTTCAC	60	1781
972298	N/A	N/A	11097	11112	TTAACTGGGTGAGCTT	27	1782
972300	N/A	N/A	11122	11137	TAATGTGATTCACAGG	98	1783
972302	N/A	N/A	11126	11141	GGTTTAATGTGATTCA	90	1784
972304	N/A	N/A	11148	11163	CCTGAAAAAAGGCTTC	55	1785
972306	N/A	N/A	11160	11175	TGTAACAACAATCCTG	61	1786
972308	N/A	N/A	11196	11211	TTACTATATTTGGAGC	33	1787
972310	N/A	N/A	11264	11279	TGTCTCCTATCAGTCC	36	1788
972312	N/A	N/A	11291	11306	CAATTTAGCAGGAACC	36	1789
972314	N/A	N/A	11361	11376	GATTATGCTCTTC	59	179

					ACC		0
972316	N/A	N/A	11366	11381	TATCTGATTATGCTCT	78	1791
972318	N/A	N/A	11380	11395	TGATTACGCTTTGCTA	15	1792
972320	N/A	N/A	11382	11397	TCTGATTACGCTTTGC	79	1793
972322	N/A	N/A	11582	11597	AGATACTCTGGACACT	50	1794
972324	N/A	N/A	11606	11621	GGCAGCTTGTGATCCA	0	1795
972326	N/A	N/A	11731	11746	CCGTATAGGAATCTGA	37	1796
972328	N/A	N/A	11749	11764	GGTGATTTGGCCACGG	56	1797
972330	N/A	N/A	11804	11819	AGTGATCTCCAGGCCC	25	1798
972332	N/A	N/A	11956	11971	GTGACTGCCAAAGTGT	22	1799
972334	N/A	N/A	11996	12011	TTGATAAAGATGCCTC	76	1800
972336	N/A	N/A	12011	12026	TTTCATGGTAGGTGTT	76	1801
972338	N/A	N/A	12070	12085	ATACTCCTCAATATTT	41	1802
972340	N/A	N/A	12073	12088	TAGATACTCCTCAATA	56	1803
972342	N/A	N/A	12078	12093	CATCATAGATACTCCT	88	1804
972344	N/A	N/A	12081	12096	GTTCATCATAGATACT	26	1805
972346	N/A	N/A	12180	12195	GATCTCTATCCTGTGT	36	1806

972348	N/A	N/A	14951	14966	GACTCGAACAAG TCCA	1	1807
972350	N/A	N/A	15111	15126	CTTCATCGGTCC ATCG	30	1808
972352	N/A	N/A	15298	15313	TCCAGGTACCCT TCTA	2	1809
972354	N/A	N/A	15311	15326	AGACATCACCTT GTCC	1	1810

Таблица 27

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
905758	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGC ACGA	88	1733
905867	N/A	N/A	12079	12094	TCATCATAGATA CTCC	85	1734
972205	N/A	N/A	9277	9292	ATTCTTCCTGGA GTGC	50	1811
972207	N/A	N/A	9315	9330	TGAGGCTACTCA CTGC	0	1812
972209	N/A	N/A	9390	9405	GTAACTGGCAAA GTTC	3	1813
972211	N/A	N/A	9452	9467	TGCACGATCTCA TTTT	29	1814
972213	N/A	N/A	9454	9469	CATGCACGATCT CATT	23	1815
972215	N/A	N/A	9456	9471	TACATGCACGAT	83	181

					CTCA		6
972217	N/A	N/A	9459	9474	CTTTACATGCAC GATC	55	1817
972219	N/A	N/A	9462	9477	GCACTTTACATG CACG	63	1818
972221	N/A	N/A	9483	9498	GTGTGTCAGTCA TTAT	94	1819
972223	N/A	N/A	9502	9517	CGTTAACTGTGC ACCT	50	1820
972225	N/A	N/A	9546	9561	TCCTTAACCCTG GTTC	21	1821
972227	N/A	N/A	9558	9573	TCAAGAAGAAGA TCCT	48	1822
972229	N/A	N/A	9623	9638	CACATTGGTTAG GTCA	82	1823
972231	N/A	N/A	9626	9641	ACACACATTGGT TAGG	75	1824
972233	N/A	N/A	9675	9690	TATGGAATTCCT CAGA	40	1825
972235	N/A	N/A	9681	9696	CGTGTTTATGGA ATTC	71	1826
972237	N/A	N/A	9841	9856	TCACATTGAGTT GCTA	85	1827
972239	N/A	N/A	9868	9883	GCCTCTAAGGCC TTCA	7	1828
972241	N/A	N/A	9899	9914	GGTGTTGGTTCC CCAC	31	1829
972243	N/A	N/A	9937	9952	GCTGATCCCGGT CTCT	42	1830
972245	N/A	N/A	10062	10077	TCCTTAAGTTTCA AGC	31	1831
972247	N/A	N/A	10077	10092	TGCAAGTTCATG ACCT	41	1832

972249	N/A	N/A	10107	10122	GAAATATCCCTC TCCC	23	183 3
972251	N/A	N/A	10148	10163	CCCTATATGCCC ATGA	75	183 4
972253	N/A	N/A	10197	10212	AGAACTTGCCAG TTCC	0	183 5
972255	N/A	N/A	10264	10279	GACATACTGCTT GTCA	0	183 6
972257	N/A	N/A	10272	10287	GTCACTAAGACA TACT	8	183 7
972259	N/A	N/A	10296	10311	GCAACTAATTCT ACTA	80	183 8
972261	N/A	N/A	10306	10321	CAAATTGGCAGC AACT	61	183 9
972263	N/A	N/A	10308	10323	CACAAATTGGCA GCAA	91	184 0
972265	N/A	N/A	10419	10434	ACCTATATAAAT TGCT	22	184 1
972267	N/A	N/A	10461	10476	ATTTTATGGAAC CTCT	72	184 2
972269	N/A	N/A	10495	10510	AGCTTCACCTGT GTGC	10	184 3
972271	N/A	N/A	10510	10525	TGCCTTAGTAGT GACA	34	184 4
972273	N/A	N/A	10539	10554	TCACTCGCAGGT GTCA	30	184 5
972275	N/A	N/A	10622	10637	GCTATTCATTCTG GCT	0	184 6
972277	N/A	N/A	10624	10639	TGGCTATTCATTC TGG	22	184 7
972279	N/A	N/A	10664	10679	TGGTTCTGGCCA CTGC	37	184 8
972281	N/A	N/A	10732	10747	GGAGTTCACTTT	0	184

					GCCT		9
972283	N/A	N/A	10783	10798	GCTATCTCTGAG TACT	13	185 0
972285	N/A	N/A	10797	10812	GACATTGCAGTC TGGC	46	185 1
972287	N/A	N/A	10800	10815	TCAGACATTGCA GTCT	0	185 2
972289	N/A	N/A	10836	10851	TTAAATTTGCAG GTGG	92	185 3
972291	N/A	N/A	10839	10854	CCCTTAAATTTGC AGG	19	185 4
972293	N/A	N/A	10853	10868	TGGATTTAGAAA TCCC	13	185 5
972295	N/A	N/A	11012	11027	TGAAGCTTCACA CTTA	29	185 6
972297	N/A	N/A	11019	11034	AGGACAATGAAG CTTC	50	185 7
972299	N/A	N/A	11100	11115	TCCTTAACTGGG TGAG	25	185 8
972301	N/A	N/A	11125	11140	GTTTAATGTGATT CAC	88	185 9
972303	N/A	N/A	11127	11142	TGGTTTAATGTG ATTC	90	186 0
972305	N/A	N/A	11159	11174	GTAACAACAATC CTGA	69	186 1
972307	N/A	N/A	11195	11210	TACTATATTTGG AGCT	40	186 2
972309	N/A	N/A	11200	11215	GTCTTTACTATAT TTG	77	186 3
972311	N/A	N/A	11290	11305	AATTTAGCAGGA ACCC	53	186 4
972313	N/A	N/A	11307	11322	GAGAATCCTGTT AGGC	51	186 5

972315	N/A	N/A	11362	11377	TGATTATGCTCTTCAC	36	1866
972317	N/A	N/A	11368	11383	GCTATCTGATTATGCT	18	1867
972319	N/A	N/A	11381	11396	CTGATTACGCTTTGCT	33	1868
972321	N/A	N/A	11572	11587	GACACTAAGGCATGGG	77	1869
972323	N/A	N/A	11584	11599	GCAGATACTCTGGACA	46	1870
972325	N/A	N/A	11699	11714	GGGCTATTTGGTGTCT	22	1871
972327	N/A	N/A	11747	11762	TGATTTGGCCACGGGA	58	1872
972329	N/A	N/A	11767	11782	GAACATCTGTCTTTGC	42	1873
972331	N/A	N/A	11856	11871	AGCATGAACTTTACCC	53	1874
972333	N/A	N/A	11968	11983	CAGGTCAACACCGTGA	0	1875
972335	N/A	N/A	11998	12013	GTTTGATAAAGATGCC	77	1876
972337	N/A	N/A	12069	12084	TACTCCTCAATATTTA	66	1877
972339	N/A	N/A	12071	12086	GATACTCCTCAATATT	37	1878
972341	N/A	N/A	12077	12092	ATCATAGATACTCCTC	93	1879
972343	N/A	N/A	12080	12095	TTCATCATAGATACTC	87	1880
972345	N/A	N/A	12168	12183	GTGTAAATTGCAGAGC	82	1881
972347	N/A	N/A	12199	12214	TGTGAAATGAGC	78	188

					TCCA		2
972349	N/A	N/A	14953	14968	ATGACTCGAACAAGTC	38	1883
972351	N/A	N/A	15116	15131	TGGAACTTCATCGGTC	5	1884
972353	N/A	N/A	15310	15325	GACATCACCTTGTCCA	16	1885
972355	N/A	N/A	15432	15447	GGAAGTCAGGCACCCA	16	1886

Таблица 28

Гэпмеры, нацеливающиеся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**SEQ ID NO**
904628	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d10-kkk	1887
905141	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kkk-d10-kkk	1888
905269	N/A	N/A	7283	7298	CAGCATTGAGTACAAC	kkk-d10-kkk	1889
905521	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d10-kkk	1890
905582	N/A	N/A	8520	8535	GAGAACATTGAAACAC	kkk-d10-kkk	1891
905684	N/A	N/A	8875	8890	TAGTGCTATAGAGGGA	kkk-d10-kkk	1892
905757	N/A	N/A	9457	9472	TTACATGCACGATCTC	kkk-d10-kkk	1893
969419	N/A	N/A	9460	9475	ACTTTACATGCACGAT	kk-d9-ekeke	1742

905758	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kkk-d10-kkk	1733
969219	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kk-d10-keke	1733
971984	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kk-d9-kekek	1733
905808	N/A	N/A	10462	10477	AATTTTATGGAACCTC	kkk-d10-kkk	1894
971987	N/A	N/A	12076	12091	TCATAGATACTCCTCA	kkk-d10-kkk	1895
905867	N/A	N/A	12079	12094	TCATCATAGATACTCC	kkk-d10-kkk	1734
904016	1772	1787	13863	13878	CCCTAACACTCAGTTC	kkk-d10-kkk	1896
904084	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kkk-d10-kkk	1897
904212	2709	2724	14800	14815	GGTAAGAGCGATGGGA	kkk-d10-kkk	1898

Дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеры

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в приведенных ниже таблицах обозначены как дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеры. Дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотиды имеют нуклеозиды, которые имеют либо MOE-модификацию сахара, либо (S)-cEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В столбце "Химические характеристики" описаны модификации сахара в каждом олигонуклеотиде. ‘k' обозначает (S)-cEt модификацию сахара; ‘d' обозначает дезоксирибозу; и ‘e' обозначает MOE-модификацию. Все межнуклеозидные связи в каждом гэпмере являются фосфотиоатными (P=S) связями. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозин. Сахарные мотивы гэпмеров показаны в столбцах "Химические характеристики" таблиц ниже, где ‘k' означает cEt-сахар; ‘e' означает 2'-MOE-сахар; ‘d' означает дезоксисахар, и число после ‘d' указывает количество дезоксинуклеозидов.

"Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности гена человека, на которую нацелен гэпмер. "Стоп-сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 3'-концу в последовательности гена человека, на которую нацелен гэпмер. Каждый из гэпмеров, перечисленных в приведенных ниже таблицах, нацелен либо на mRNA APOL1 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK NM_003661.3), либо на геномную последовательность APOL1 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK NT_011520.9 с отсеченными нуклеотидами 15986452-16001905). 'n/a' указывает на то, что антисмысловой олигонуклеотид не нацеливается на такую конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки A431 при плотности 5000 клеток на лунку трансфицировали путем свободного поглощения с помощью 2000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Таблица 29

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d10-kkk	90	13

905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	1899
905634	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d10-kkk	95	1326
969064	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	k-d10-kekek	96	343
969084	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	k-d10-kekek	95	1900
969094	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	k-d10-kekek	73	76
969104	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	k-d9-kekeke	23	654
969114	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	k-d9-kekeke	62	1186
969124	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	k-d9-kekeke	33	13
969134	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	k-d9-kekeke	48	1577
969144	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	k-d9-kekeke	34	80
969154	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kek-d9-eekk	86	243
969164	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kek-d9-eekk	98	1249
969184	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d10-keke	89	411
969194	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d10-keke	94	80
969204	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d10-keke	99	1283
969214	N/A	N/	8237	825	GAGTATTG	kk-d10-kek	96	1899

		A		2	TTTTTGTG	e		
969224	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d8-eeeekk	88	1901
969234	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d8-eeeekk	64	1902
969244	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d8-kekekk	70	151
969254	N/A	N/A	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	kk-d8-kekekk	91	1903
969274	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d8-kekekk	71	1904
969294	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d8-kekekk	87	1095
969304	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d8-kekekk	87	1890
969314	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-eeekk	93	1900
969324	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-eeekk	86	356
969334	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-eeekk	81	1480
969344	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-eeekk	87	1905
969354	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kk-d9-eeekk	95	1327
969364	N/A	N/A	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	kk-d9-eeekk	70	550
969384	N/A	N/A	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-eeekk	74	1906
969394	N/A	N/A	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-eeekk	80	1907
969404	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-ekeke	96	1900

969414	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-ekeke	81	356
969424	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-ekeke	64	1480
969434	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-ekeke	92	1919
969444	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kk-d9-ekeke	62	1397
969454	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d9-ekeke	86	1230
969464	N/A	N/A	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kk-d9-ekeke	0	1908
969474	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-kdkdk	96	1909
969484	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-kdkdk	47	1910
969494	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-kdkdk	70	1911
969504	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-kdkdk	87	413
971924	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-kekek	82	411
971934	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-kekek	53	80
971944	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kk-d9-kekek	97	1912
971954	N/A	N/A	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kk-d9-kekek	46	1913
971964	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-kekek	60	13
971974	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-kekek	66	481
971994	1033	104	13124	131	GAAGATTG	kkk-d8-kdk	51	1480

		8		39	GCTCTGGC	dk		
972004	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d8-kdkdk	92	413
972014	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d8-kdkdk	93	81
972024	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kkk-d8-kekek	35	1025
972034	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kkk-d8-kekek	76	1914
972044	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kkk-d8-kekek	95	1897
972054	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kkk-d8-kekek	48	1888
972074	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d8-kekek	63	1095
972084	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d8-kekek	76	1890
972094	N/A	N/A	5413	5428	TATTCTCATGGTACAG	kkk-d9-keke	68	1915
972104	N/A	N/A	8238	8253	TGAGTATTGTTTTTGT	kkk-d9-keke	92	1916
972114	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d9-keke	63	1911
972124	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d9-keke	98	413
972144	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kkk-d9-kkke	96	1917
972154	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kkk-d9-kkke	51	150
972164	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d9-kkke	58	243
972174	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d9-kkke	92	1730

972184	971	986	13062	13077	TAAGTATTGCCAGCTA	kkk-d9-kkke	65	1918
972194	N/A	N/A	6819	6834	AACGCAATGCTGACTT	kkk-d9-kkke	91	1919

Таблица 30

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
793444	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d10-kkk	68	1920
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969055	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	k-d10-kekek	77	151
969065	N/A	N/A	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	k-d10-kekek	85	1903
969085	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	k-d10-kekek	79	1887
969095	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	k-d10-kekek	47	426
969105	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	k-d9-kekeke	55	537
969115	N/A	N/A	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	k-d9-kekeke	70	1921
969125	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	k-d9-kekeke	25	1911

969135	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	k-d9-kekeke	43	481
969145	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	k-d9-kekeke	34	1326
969155	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kek-d9-eekk	94	1283
969165	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kek-d9-eekk	89	1730
969175	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d10-keke	91	81
969185	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d10-keke	99	1904
969195	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d10-keke	87	151
969205	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d10-keke	95	677
969215	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d10-keke	68	76
969225	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d8-eeeekk	80	607
969235	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d8-eeeekk	85	1922
969245	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	kk-d8-kekekk	74	1410
969255	N/A	N/A	7920	7935	AATTATGGAATTGCAG	kk-d8-kekekk	35	1923
969265	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d8-kekekk	50	81
969275	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d8-kekekk	60	1924
969285	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d8-kekekk	16	1920
969295	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA	kk-d8-keke	18	15

					AGTGCA	kk		77
969305	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAG AGGGCT	kk-d8-keke kk	34	13 26
969315	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGC AACCAA	kk-d9-eeek k	83	10 25
969325	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAG TGTCTT	kk-d9-eeek k	88	19 14
969335	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kk-d9-eeek k	81	19 25
969345	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9-eeek k	99	12 49
969355	N/A	N/A	8307	8322	GGTTCAAAAG CAGCAT	kk-d9-eeek k	95	97 8
969365	N/A	N/A	6703	6718	TGTATTTCTTG ATGTG	kk-d9-eeek k	87	19 26
969385	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAG TGCAAC	kk-d9-eeek k	83	12 30
969395	N/A	N/A	8368	8383	CACTTTATAC CAGTGT	kk-d9-eeek k	0	19 08
969405	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGC AACCAA	kk-d9-ekek e	87	10 25
969415	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAG TGTCTT	kk-d9-ekek e	90	19 14
969425	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kk-d9-ekek e	90	19 25
969435	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9-ekek e	97	12 49
969445	N/A	N/A	8308	8323	TGGTTCAAAA GCAGCA	kk-d9-ekek e	82	10 48
969455	N/A	N/A	5860	5875	GGCAGTTTTG TAAGTG	kk-d9-ekek e	75	12 3
969465	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTA GAGGGC	kk-d9-ekek e	79	13 96

969475	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-kdkdk	93	1900
969485	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-kdkdk	79	356
969495	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-kdkdk	79	1480
969505	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-kdkdk	85	1905
971915	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-kekek	86	81
971925	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-kekek	97	1904
971935	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-kekek	82	151
971945	N/A	N/A	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kk-d9-kekek	47	1927
971955	N/A	N/A	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kk-d9-kekek	88	1928
971965	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-kekek	62	1911
971975	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-kekek	75	413
971995	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d8-kdkdk	95	1925
972005	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d8-kdkdk	70	1905
972025	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kkk-d8-kekek	77	1917
972035	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kkk-d8-kekek	23	150
972045	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kkk-d8-kekek	88	383
972055	N/A	N/A	7924	7939	TGGGAATTAT	kkk-d8-kek	56	19

					GGAATT	ek		29
972065	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAAC TCAGGT	kkk-d8-kek ek	64	19 20
972075	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	kkk-d8-kek ek	87	15 77
972085	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAG AGGGCT	kkk-d8-kek ek	37	13 26
972095	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTT GATCCT	kkk-d9-kek e	71	18 87
972105	N/A	N/A	8322	8337	GGTTATGAAA TTATTG	kkk-d9-kek e	88	19 30
972115	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGC TCTGGC	kkk-d9-kek e	75	14 80
972125	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d9-kek e	87	19 05
972145	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGT ACTTCT	kkk-d9-kkk e	82	41 1
972155	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	kkk-d9-kkk e	85	80
972165	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTC TGACTG	kkk-d9-kkk e	92	12 83
972175	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTT TTTGTG	kkk-d9-kkk e	88	18 99
972185	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGG CTCTGG	kkk-d9-kkk e	61	19 31
972195	N/A	N/A	7923	7938	GGGAATTATG GAATTG	kkk-d9-kkk e	77	15 96

Таблица 31

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соедин	**SEQ ID: 1,**	**SEQ ID: 1,**	**SEQ ID: 2,**	**SEQ ID: 2,**	**Последователь ность**	**Химическ ие**	**% подавл**	**SE Q**

ения	стартовый сайт	стоп-сайт	стартовый сайт	стоп-сайт		характеристики	ения	ID NO
903822	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d10-kkk	90	1911
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969056	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	k-d10-kekek	93	1410
969066	N/A	N/A	7920	7935	AATTATGGAATTGCAG	k-d10-kekek	52	1923
969076	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	k-d10-kekek	95	1920
969086	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	k-d10-kekek	99	1095
969096	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	k-d10-kekek	89	1890
969106	N/A	N/A	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	k-d9-kekeke	75	1932
969116	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	k-d9-kekeke	76	286
969126	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	k-d9-kekeke	21	1480
969136	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	k-d9-kekeke	87	413
969146	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	k-d9-kekeke	67	81
969156	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kek-d9-eekk	96	677
969166	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kek-d9-eekk	90	1899

969176	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d10-kek e	86	1479
969186	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d10-kek e	96	1924
969206	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d10-kek e	92	1887
969216	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d10-kek e	72	426
969226	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d8-eeee kk	91	1909
969236	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d8-eeee kk	35	1910
969246	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	kk-d8-keke kk	18	654
969256	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	kk-d8-keke kk	58	1186
969266	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d8-keke kk	34	1479
969276	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d8-keke kk	61	1183
969286	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d8-keke kk	34	13
969296	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d8-keke kk	45	481
969316	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-eeek k	94	1917
969326	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-eeek k	67	150
969336	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-eeek k	91	243
969346	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-eeek k	78	1730
969356	971	986	13062	13077	TAAGTATTGC	kk-d9-eeek	79	19

					CAGCTA	k		18
969366	N/A	N/A	6819	6834	AACGCAATGC TGACTT	kk-d9-eeek k	82	19 19
969376	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAA ACTCAG	kk-d9-eeek k	72	13 97
969386	N/A	N/A	5860	5875	GGCAGTTTTG TAAGTG	kk-d9-eeek k	80	12 3
969396	N/A	N/A	8746	8761	TAATTCTATT AGAGGG	kk-d9-eeek k	59	22 0
969406	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAA GTGCAA	kk-d9-ekek e	91	19 17
969416	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAG GGCTAG	kk-d9-ekek e	67	15 0
969426	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTC TTGGGC	kk-d9-ekek e	78	24 3
969436	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAAT TTCCAC	kk-d9-ekek e	87	17 30
969446	972	987	13063	13078	GTAAGTATTG CCAGCT	kk-d9-ekek e	69	19 33
969456	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATG GGTACT	kk-d9-ekek e	27	62 0
969466	N/A	N/A	8746	8761	TAATTCTATT AGAGGG	kk-d9-ekek e	46	22 0
969476	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGC AACCAA	kk-d9-kdkd k	74	10 25
969486	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAG TGTCTT	kk-d9-kdkd k	81	19 14
969496	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kk-d9-kdkd k	91	19 25
969506	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9-kdkd k	89	12 49
971916	969	984	13060	13075	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9-keke k	65	14 79

971926	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-kekek	83	1924
971946	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kk-d9-kekek	78	1934
971956	N/A	N/A	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kk-d9-kekek	84	1935
971966	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-kekek	48	1480
971976	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-kekek	79	1905
971996	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d8-kdkdk	73	243
972006	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d8-kdkdk	76	1249
972026	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kkk-d8-kekek	50	411
972036	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kkk-d8-kekek	42	80
972046	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kkk-d8-kekek	95	1912
972056	N/A	N/A	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kkk-d8-kekek	20	1913
972066	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d8-kekek	24	13
972076	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d8-kekek	54	481
972096	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d9-keke	96	1981
972106	N/A	N/A	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	kkk-d9-keke	21	496
972116	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d9-keke	94	1925
972126	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG	kkk-d9-kek	55	12

					AATTGC	e		49
972136	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACT CAGGTG	kkk-d9-kkk e	74	81
972146	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGA TGTGGT	kkk-d9-kkk e	99	19 04
972156	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTC AGGTGA	kkk-d9-kkk e	59	15 1
972166	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGG TACAGG	kkk-d9-kkk e	93	67 7
972176	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kkk-d9-kkk e	96	76
972186	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATAT ATTCTT	kkk-d9-kkk e	98	19 36
972196	N/A	N/A	8165	8180	GCATTCAGAA TTTCCA	kkk-d9-kkk e	95	19 37

Таблица 32

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
904082	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kkk-d10-kkk	94	19 25
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTG ATGTGG	kkk-d10-kkk	100	41 3
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTT TTTGTG	kkk-d10-kkk	94	18 99
969057	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTC TGGCTC	k-d10-kekek	40	65 4
969067	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTT	k-d10-keke	87	11

					CCACTA	k		86
969077	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGC AGCATT	k-d10-keke k	79	13
969087	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	k-d10-keke k	92	15 77
969097	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	k-d10-keke k	45	80
969107	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGA TCCTCA	k-d9-kekek e	39	19 09
969117	N/A	N/A	8364	8379	TTATACCAGT GTCTTC	k-d9-kekek e	82	19 38
969127	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	k-d9-kekek e	96	19 25
969137	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCT GACTTG	k-d9-kekek e	72	19 05
969157	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG ATCCTC	kek-d9-eek k	99	19 00
969167	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kek-d9-eek k	90	76
969177	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d10-kek e	65	14 11
969187	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d10-kek e	92	11 83
969207	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kk-d10-kek e	92	10 95
969217	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kk-d10-kek e	97	18 90
969227	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG ATCCTC	kk-d8-eeee kk	69	19 00
969237	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTG GGTTAT	kk-d8-eeee kk	54	35 6
969247	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTA CAGGAG	kk-d8-keke kk	26	53 7

969257	N/A	N/A	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	kk-d8-kekekk	39	1921
969267	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d8-kekekk	2	1411
969277	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d8-kekekk	57	1902
969287	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d8-kekekk	27	1911
969297	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d8-kekekk	52	413
969317	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-eeekk	88	411
969327	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-eeekk	87	80
969337	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-eeekk	94	1283
969347	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-eeekk	97	1899
969357	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGGCTCTGG	kk-d9-eeekk	82	1931
969367	N/A	N/A	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	kk-d9-eeekk	86	1596
969377	N/A	N/A	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kk-d9-eeekk	93	1048
969387	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kk-d9-eeekk	52	620
969407	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-ekeke	91	411
969417	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-ekeke	85	80
969427	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-ekeke	88	1283
969437	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTT	kk-d9-ekek	98	18

					TTTGTG	e		99
969447	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kk-d9-ekeke	53	1939
969457	N/A	N/A	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kk-d9-ekeke	94	1940
969467	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kk-d9-ekeke	95	1327
969477	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-kdkdk	91	1917
969487	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-kdkdk	68	150
969497	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-kdkdk	90	243
969507	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-kdkdk	84	1730
971917	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d9-kekek	37	1411
971927	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d9-kekek	51	1183
971947	N/A	N/A	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-kekek	88	1906
971957	N/A	N/A	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-kekek	43	1907
971967	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d9-kekek	94	1925
971977	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d9-kekek	82	1249
971997	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d8-kdkdk	93	1283
972007	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d8-kdkdk	88	1730
972017	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d8-kekek	68	81

972027	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kkk-d8-kekek	95	1904
972037	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kkk-d8-kekek	40	151
972047	N/A	N/A	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kkk-d8-kekek	53	1927
972057	N/A	N/A	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kkk-d8-kekek	85	1928
972067	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d8-kekek	47	1911
972077	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d8-kekek	73	413
972097	N/A	N/A	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kkk-d9-kekee	98	1164
972107	N/A	N/A	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kkk-d9-kekee	65	1941
972117	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d9-kekee	66	243
972127	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d9-kekee	86	1730
972137	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kkk-d9-kkkee	89	1479
972147	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kkk-d9-kkkee	94	1924
972167	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d9-kkkee	89	1887
972177	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d9-kkkee	59	426
972187	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	kkk-d9-kkkee	89	313
972197	N/A	N/A	8238	8253	TGAGTATTGTTTTTGT	kkk-d9-kkkee	95	1916

Таблица 33

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
904619	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d10-kkk	97	677
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969058	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	k-d10-kekek	61	537
969068	N/A	N/A	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	k-d10-kekek	77	1921
969078	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	k-d10-kekek	54	1911
969088	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	k-d10-kekek	73	481
969098	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	k-d10-kekek	45	1326
969108	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	k-d9-kekeke	67	955
969118	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	k-d9-kekeke	34	1674
969128	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	k-d9-kekeke	77	243
969138	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	k-d9-kekeke	88	1249
969158	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTT	kek-d9-eek	94	18

					GATCCT	k		87
969168	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kek-d9-eekk	87	426
969178	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d10-keke	98	1901
969188	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d10-keke	88	1902
969198	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d10-keke	94	1920
969208	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d10-keke	94	1577
969218	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d10-keke	78	1326
969228	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d8-eeeekk	70	1025
969238	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d8-eeeekk	89	1914
969248	N/A	N/A	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	kk-d8-kekekk	77	1932
969258	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	kk-d8-kekekk	70	286
969268	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d8-kekekk	71	1901
969278	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d8-kekekk	66	1922
969288	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d8-kekekk	10	1480
969298	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d8-kekekk	72	1905
969308	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-eeekk	91	81
969318	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-eeekk	99	1904

969328	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTC AGGTGA	kk-d9-eeek k	92	15 1
969338	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGG TACAGG	kk-d9-eeek k	92	67 7
969348	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kk-d9-eeek k	54	76
969358	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATAT ATTCTT	kk-d9-eeek k	98	19 36
969368	N/A	N/A	8165	8180	GCATTCAGAA TTTCCA	kk-d9-eeek k	98	19 37
969378	972	987	13063	13078	GTAAGTATTG CCAGCT	kk-d9-eeek k	89	19 33
969388	N/A	N/A	6704	6719	GTGTATTTCT TGATGT	kk-d9-eeek k	96	19 40
969398	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACT CAGGTG	kk-d9-ekek e	92	81
969408	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGA TGTGGT	kk-d9-ekek e	99	19 04
969418	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTC AGGTGA	kk-d9-ekek e	91	15 1
969428	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGG TACAGG	kk-d9-ekek e	95	67 7
969438	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kk-d9-ekek e	68	76
969448	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATA TATTCT	kk-d9-ekek e	97	18 97
969458	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATG CTGACT	kk-d9-ekek e	95	18 88
969478	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d9-kdkd k	88	41 1
969488	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	kk-d9-kdkd k	87	80
969498	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTC	kk-d9-kdkd	93	12

					TGACTG	k		83
969508	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-kdkdk	92	1899
971918	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-kekek	83	1901
971928	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-kekek	76	1902
971938	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kk-d9-kekek	84	1397
971948	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d9-kekek	88	1230
971958	N/A	N/A	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kk-d9-kekek	14	1908
971968	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-kekek	61	243
971978	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-kekek	76	1730
971998	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d8-kdkdk	81	677
972008	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d8-kdkdk	54	1899
972018	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kkk-d8-kekek	66	1479
972028	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kkk-d8-kekek	68	1924
972048	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d8-kekek	75	1934
972058	N/A	N/A	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kkk-d8-kekek	73	1935
972068	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kkk-d8-kekek	16	1480
972078	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d8-kekek	71	1905

972088	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d9-keke	84	1327
972098	N/A	N/A	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kkk-d9-keke	60	1647
972108	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d9-keke	73	1326
972118	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d9-keke	93	1283
972128	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d9-keke	81	1899
972138	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kkk-d9-kkke	35	1411
972148	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kkk-d9-kkke	90	1183
972168	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d9-kkke	56	1095
972178	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d9-kkke	95	1890
972188	N/A	N/A	5413	5428	TATTCTCATGGTACAG	kkk-d9-kkke	79	1915
972198	N/A	N/A	8322	8337	GGTTATGAAATTATTG	kkk-d9-kkke	91	1930

Таблица 34

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
904627	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d10-kkk	100	1900

905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969059	N/A	N/A	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	k-d10-kekek	89	1932
969069	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	k-d10-kekek	89	286
969079	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	k-d10-kekek	44	1480
969089	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	k-d10-kekek	92	413
969099	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	k-d10-kekek	92	81
969109	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	k-d9-kekeke	73	1230
969119	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	k-d9-kekeke	37	150
969129	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	k-d9-kekeke	88	1283
969139	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	k-d9-kekeke	58	1730
969149	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kek-d9-eekk	82	1920
969159	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kek-d9-eekk	99	1095
969169	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kek-d9-eekk	95	1890
969179	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d10-keke	78	607
969189	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d10-keke	91	1922
969199	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGC	kk-d10-kek	89	13

					AGCATT	e		
969209	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d10-kek e	83	48 1
969229	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAA GTGCAA	kk-d8-eeee kk	94	19 17
969239	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAG GGCTAG	kk-d8-eeee kk	44	15 0
969249	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGA TCCTCA	kk-d8-keke kk	69	19 09
969259	N/A	N/A	8364	8379	TTATACCAGT GTCTTC	kk-d8-keke kk	68	19 38
969269	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGT ACAGGA	kk-d8-keke kk	20	60 7
969279	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATT ATTGGT	kk-d8-keke kk	63	19 10
969289	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kk-d8-keke kk	95	19 25
969299	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	kk-d8-keke kk	74	12 49
969309	969	984	13060	13075	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9-eeek k	86	14 79
969319	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d9-eeek k	88	19 24
969339	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTT GATCCT	kk-d9-eeek k	87	18 87
969349	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATT GGGTTA	kk-d9-eeek k	51	42 6
969359	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACT CTTGGG	kk-d9-eeek k	97	31 3
969369	N/A	N/A	8238	8253	TGAGTATTGT TTTTGT	kk-d9-eeek k	87	19 16
969379	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTG GCTCTG	kk-d9-eeek k	54	19 39

969389	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kk-d9-eeekk	95	1888
969399	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-ekeke	78	1479
969409	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-ekeke	94	1924
969429	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-ekeke	94	1887
969439	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-ekeke	64	426
969449	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kk-d9-ekeke	97	383
969459	N/A	N/A	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kk-d9-ekeke	78	1929
969469	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-kdkdk	96	81
969479	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-kdkdk	97	1904
969489	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-kdkdk	89	151
969499	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-kdkdk	84	677
969509	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-kdkdk	71	76
971919	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-kekek	76	607
971929	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-kekek	75	1922
971939	N/A	N/A	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kk-d9-kekek	68	1048
971949	N/A	N/A	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	kk-d9-kekek	65	123
971959	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTA	kk-d9-keke	56	13

					GAGGGC	k		96
971969	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTC TGACTG	kk-d9-keke k	96	12 83
971979	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTT TTTGTG	kk-d9-keke k	90	18 99
971999	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG ATCCTC	kkk-d8-kdk dk	92	19 00
972009	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kkk-d8-kdk dk	91	76
972019	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kkk-d8-kek ek	23	14 11
972029	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kkk-d8-kek ek	61	11 83
972049	N/A	N/A	5452	5467	CGTGTTATAT TTGATC	kkk-d8-kek ek	82	19 06
972059	N/A	N/A	8335	8350	CAACACATCA TTGGGT	kkk-d8-kek ek	30	19 07
972069	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kkk-d8-kek ek	94	19 25
972079	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	kkk-d8-kek ek	66	12 49
972089	N/A	N/A	8307	8322	GGTTCAAAAG CAGCAT	kkk-d9-kek e	70	97 8
972099	N/A	N/A	6549	6564	TATCAGATGG GTACTT	kkk-d9-kek e	37	55 0
972109	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTA GAGGGC	kkk-d9-kek e	82	13 96
972119	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGG TACAGG	kkk-d9-kek e	94	67 7
972129	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kkk-d9-kek e	93	76
972139	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCT GACTGT	kkk-d9-kkk e	99	19 01

972149	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kkk-d9-kkke	89	1902
972159	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d9-kkke	82	1920
972169	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d9-kkke	92	1577
972179	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d9-kkke	85	1326
972189	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d9-kkke	94	1934
972199	N/A	N/A	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	kkk-d9-kkke	58	496

Таблица 35

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
904763	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d10-kkk	98	1095
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969060	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	k-d10-kekek	82	1909
969070	N/A	N/A	8364	8379	TTATACCAGTGTCTTC	k-d10-kekek	82	1938
969080	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	k-d10-kekek	90	1925

969090	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	k-d10-kekek	71	1905
969110	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	k-d9-kekeke	23	341
969120	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	k-d9-kekeke	43	1675
969130	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	k-d9-kekeke	51	677
969140	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	k-d9-kekeke	94	1899
969150	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kek-d9-eekk	89	13
969160	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kek-d9-eekk	96	1577
969170	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kek-d9-eekk	94	80
969180	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d10-keke	96	1909
969190	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d10-keke	63	1910
969200	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d10-keke	73	1911
969210	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d10-keke	98	413
969230	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d8-eeeekk	78	411
969240	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d8-eeeekk	76	80
969250	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	kk-d8-kekekk	43	955
969260	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	kk-d8-kekekk	25	1674
969270	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG	kk-d8-keke	43	19

					ATCCTC	kk		00
969280	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTG GGTTAT	kk-d8-keke kk	34	35 6
969290	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTC TTGGGC	kk-d8-keke kk	52	24 3
969300	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAAT TTCCAC	kk-d8-keke kk	57	17 30
969310	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9-eeek k	63	14 11
969320	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9-eeek k	94	11 83
969340	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kk-d9-eeek k	99	10 95
969350	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kk-d9-eeek k	96	18 90
969360	N/A	N/A	5413	5428	TATTCTCATG GTACAG	kk-d9-eeek k	71	19 15
969370	N/A	N/A	8322	8337	GGTTATGAAA TTATTG	kk-d9-eeek k	61	19 30
969380	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATA TATTCT	kk-d9-eeek k	96	18 97
969390	N/A	N/A	7924	7939	TGGGAATTAT GGAATT	kk-d9-eeek k	63	19 29
969400	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9-ekek e	66	14 11
969410	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9-ekek e	95	11 83
969430	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kk-d9-ekek e	97	10 95
969440	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kk-d9-ekek e	98	18 90
969450	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTT TCTGAC	kk-d9-ekek e	95	19 12

969460	N/A	N/A	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kk-d9-ekeke	93	1913
969470	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-kdkdk	69	1479
969480	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-kdkdk	94	1924
969500	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-kdkdk	86	1887
969510	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-kdkdk	57	426
971920	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-kekek	91	1909
971930	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-kekek	82	1910
971940	972	987	13063	13078	GTAAGTATTGCCAGCT	kk-d9-kekek	53	1933
971950	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kk-d9-kekek	21	620
971960	N/A	N/A	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	kk-d9-kekek	34	220
971970	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-kekek	76	677
971980	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-kekek	83	76
972000	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d8-kdkdk	66	1887
972010	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d8-kdkdk	48	426
972020	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kkk-d8-kekek	90	1901
972030	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kkk-d8-kekek	56	1902
972040	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAA	kkk-d8-kek	47	13

					ACTCAG	ek		97
972050	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kkk-d8-kekek	59	1230
972060	N/A	N/A	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kkk-d8-kekek	11	1908
972070	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d8-kekek	37	243
972080	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d8-kekek	65	1730
972090	971	986	13062	13077	TAAGTATTGCCAGCTA	kkk-d9-keke	78	1918
972100	N/A	N/A	6703	6718	TGTATTTCTTGATGTG	kkk-d9-keke	71	1926
972110	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d9-keke	85	1920
972120	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d9-keke	98	1900
972130	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d9-keke	58	426
972140	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kkk-d9-kkke	44	607
972150	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kkk-d9-kkke	89	1922
972160	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d9-kkke	80	13
972170	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d9-kkke	88	481
972190	N/A	N/A	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kkk-d9-kkke	98	1164
972200	N/A	N/A	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kkk-d9-kkke	58	1941

Таблица 36

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
904766	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d10-kkk	97	1577
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	1899
969061	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	k-d10-kekek	81	955
969071	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	k-d10-kekek	28	1674
969081	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	k-d10-kekek	28	243
969091	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	k-d10-kekek	92	1249
969111	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	k-d9-kekeke	81	343
969131	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	k-d9-kekeke	60	1900
969141	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	k-d9-kekeke	77	76
969151	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kek-d9-eekk	88	1911
969161	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kek-d9-eekk	91	481
969171	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kek-d9-eekk	77	1326

969181	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d10-kek e	97	1900
969191	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d10-kek e	77	356
969201	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d10-kek e	70	1480
969211	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d10-kek e	89	1905
969221	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d8-eeeekk	95	81
969231	N/A	N/A	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d8-eeeekk	96	1904
969241	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d8-eeeekk	88	151
969251	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d8-kekekk	62	1230
969261	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d8-kekekk	25	150
969271	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d8-kekekk	54	1025
969281	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d8-kekekk	51	1914
969291	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d8-kekekk	71	1283
969301	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d8-kekekk	85	1899
969311	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-eeekk	83	1901
969321	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-eeekk	77	1902
969331	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-eeekk	93	1920
969341	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA	kk-d9-eeek	92	15

					AGTGCA	k		77
969351	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAG AGGGCT	kk-d9-eeek k	70	13 26
969361	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATT TGATCC	kk-d9-eeek k	98	19 34
969371	N/A	N/A	8334	8349	AACACATCAT TGGGTT	kk-d9-eeek k	43	49 6
969381	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAAC TCTTGG	kk-d9-eeek k	93	38 3
969391	N/A	N/A	8166	8181	GGCATTCAGA ATTTCC	kk-d9-eeek k	97	19 13
969401	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCT GACTGT	kk-d9-ekek e	90	19 01
969411	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATT TCCACT	kk-d9-ekek e	87	19 02
969421	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAAC TCAGGT	kk-d9-ekek e	92	19 20
969431	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	kk-d9-ekek e	91	15 77
969441	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAG AGGGCT	kk-d9-ekek e	25	13 26
969451	N/A	N/A	5414	5429	TTATTCTCAT GGTACA	kk-d9-ekek e	51	19 27
969461	N/A	N/A	8239	8254	GTGAGTATTG TTTTTG	kk-d9-ekek e	93	19 28
969471	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9-kdkd k	65	14 11
969481	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9-kdkd k	82	11 83
969501	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kk-d9-kdkd k	99	10 95
969511	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kk-d9-kdkd k	92	18 90

971921	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG ATCCTC	kk-d9-keke k	80	19 00
971931	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTG GGTTAT	kk-d9-keke k	74	35 6
971941	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTG GCTCTG	kk-d9-keke k	45	19 39
971951	N/A	N/A	6704	6719	GTGTATTTCTT GATGT	kk-d9-keke k	95	19 40
971961	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAA CTCAGG	kk-d9-keke k	48	13 27
971971	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTT GATCCT	kk-d9-keke k	81	18 87
971981	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATT GGGTTA	kk-d9-keke k	50	42 6
971991	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAAC TCAGGT	kkk-d8-kdk dk	74	19 20
972001	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kkk-d8-kdk dk	71	10 95
972011	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kkk-d8-kdk dk	87	18 90
972021	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGT ACAGGA	kkk-d8-kek ek	54	60 7
972031	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTT TTGTGG	kkk-d8-kek ek	55	19 22
972041	N/A	N/A	8308	8323	TGGTTCAAAA GCAGCA	kkk-d8-kek ek	57	10 48
972051	N/A	N/A	5860	5875	GGCAGTTTTG TAAGTG	kkk-d8-kek ek	32	12 3
972061	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTA GAGGGC	kkk-d8-kek ek	41	13 96
972071	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTC TGACTG	kkk-d8-kek ek	88	12 83
972081	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTT	kkk-d8-kek	56	18

					TTTGTG	ek		99
972091	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGGCTCTGG	kkk-d9-kek e	54	1931
972101	N/A	N/A	6819	6834	AACGCAATGCTGACTT	kkk-d9-kek e	83	1919
972121	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d9-kek e	49	1095
972131	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d9-kek e	94	1890
972141	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kkk-d9-kkk e	96	1909
972151	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kkk-d9-kkk e	85	1910
972161	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d9-kkk e	49	1911
972171	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d9-kkk e	98	413
972191	N/A	N/A	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kkk-d9-kkk e	76	1647
972201	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kkk-d9-kkk e	70	1396

Таблица 37

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905139	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCT	kkk-d10-kk	94	19

					GACTTG	k		05
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969062	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	k-d10-kekek	92	1230
969072	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	k-d10-kekek	42	150
969082	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	k-d10-kekek	98	1283
969092	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	k-d10-kekek	67	1730
969102	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	k-d9-kekeke	70	151
969112	N/A	N/A	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	k-d9-kekeke	45	1903
969132	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	k-d9-kekeke	51	1887
969142	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	k-d9-kekeke	36	426
969152	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kek-d9-eekk	87	1480
969162	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kek-d9-eekk	99	413
969172	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kek-d9-eekk	93	81
969182	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d10-keke	81	1025
969192	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d10-keke	84	1914
969202	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d10-keke	87	1925
969212	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d10-keke	40	1249

969222	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d8-eeeekk	59	1479
969232	N/A	N/A	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d8-eeeekk	68	1924
969252	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	kk-d8-kekekk	10	341
969262	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	kk-d8-kekekk	16	1675
969272	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d8-kekekk	84	1917
969282	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d8-kekekk	26	80
969292	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d8-kekekk	34	677
969302	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d8-kekekk	86	76
969312	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-eeekk	86	607
969322	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-eeekk	90	1922
969332	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-eeekk	86	13
969342	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-eeekk	67	481
969362	N/A	N/A	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kk-d9-eeekk	99	1164
969372	N/A	N/A	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kk-d9-eeekk	91	1941
969382	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kk-d9-eeekk	88	1912
969392	N/A	N/A	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kk-d9-eeekk	92	1928
969402	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGT	kk-d9-ekek	79	60

					ACAGGA	e		7
969412	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTT TTGTGG	kk-d9-ekek e	89	19 22
969422	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGC AGCATT	kk-d9-ekek e	82	13
969432	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d9-ekek e	73	48 1
969452	N/A	N/A	5451	5466	GTGTTATATT TGATCC	kk-d9-ekek e	96	19 34
969462	N/A	N/A	8323	8338	GGGTTATGAA ATTATT	kk-d9-ekek e	88	19 35
969472	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCT GACTGT	kk-d9-kdkd k	84	19 01
969482	N/A	N/A	8163	8178	ATTCAGAATT TCCACT	kk-d9-kdkd k	79	19 02
969492	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAAC TCAGGT	kk-d9-kdkd k	86	19 20
969502	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	kk-d9-kdkd k	95	15 77
969512	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAG AGGGCT	kk-d9-kdkd k	74	13 26
971922	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGC AACCAA	kk-d9-keke k	69	10 25
971932	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAG TGTCTT	kk-d9-keke k	89	19 14
971942	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATA TATTCT	kk-d9-keke k	94	18 97
971952	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATG CTGACT	kk-d9-keke k	78	18 88
971972	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	kk-d9-keke k	98	10 95
971982	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	kk-d9-keke k	86	18 90

971992	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGC AGCATT	kkk-d8-kdk dk	23	13
972002	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	kkk-d8-kdk dk	93	15 77
972012	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	kkk-d8-kdk dk	78	80
972022	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGA TCCTCA	kkk-d8-kek ek	92	19 09
972032	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATT ATTGGT	kkk-d8-kek ek	86	19 10
972042	972	987	13063	13078	GTAAGTATTG CCAGCT	kkk-d8-kek ek	73	19 33
972052	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATG GGTACT	kkk-d8-kek ek	28	62 0
972062	N/A	N/A	8746	8761	TAATTCTATT AGAGGG	kkk-d8-kek ek	41	22 0
972072	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGG TACAGG	kkk-d8-kek ek	70	67 7
972082	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAAAT TATTGG	kkk-d8-kek ek	79	76
972092	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATAT ATTCTT	kkk-d9-kek e	97	19 36
972102	N/A	N/A	7923	7938	GGGAATTATG GAATTG	kkk-d9-kek e	63	15 96
972122	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTA AGTGCA	kkk-d9-kek e	92	15 77
972132	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGA GGGCTA	kkk-d9-kek e	91	80
972142	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTG ATCCTC	kkk-d9-kkk e	98	19 00
972152	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTG GGTTAT	kkk-d9-kkk e	78	35 6
972162	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGC	kkk-d9-kkk	70	14

					TCTGGC	e		80
972172	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d9-kkke	88	1905
972182	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d9-kkke	72	1327
972192	N/A	N/A	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	kkk-d9-kkke	69	550

Таблица 38

Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, MOE- и cEt-гэпмеров, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID: 2, стоп-сайт**	**Последовательность**	**Химические характеристики**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905469	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d10-kkk	94	1730
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	1899
969063	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	k-d10-kekek	44	341
969073	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	k-d10-kekek	45	1675
969083	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	k-d10-kekek	83	677
969093	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	k-d10-kekek	90	1899
969103	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	k-d9-kekeke	70	1410
969113	N/A	N/A	7920	7935	AATTATGGAA	k-d9-kekek	55	19

					TTGCAG	e		23
969123	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAAC TCAGGT	k-d9-kekek e	52	19 20
969133	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTG CAACCA	k-d9-kekek e	95	10 95
969143	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCA GTGTCT	k-d9-kekek e	92	18 90
969153	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATA TTCTTT	kek-d9-eek k	93	19 25
969163	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCT GACTTG	kek-d9-eek k	91	19 05
969183	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAA GTGCAA	kk-d10-kek e	92	19 17
969193	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAG GGCTAG	kk-d10-kek e	72	15 0
969203	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTC TTGGGC	kk-d10-kek e	84	24 3
969213	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAAT TTCCAC	kk-d10-kek e	84	17 30
969223	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d8-eeee kk	55	14 11
969233	N/A	N/A	7921	7936	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d8-eeee kk	95	11 83
969253	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTTGAT GTGGTG	kk-d8-keke kk	69	34 3
969273	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d8-keke kk	62	41 1
969293	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTT GATCCT	kk-d8-keke kk	46	18 87
969303	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATT GGGTTA	kk-d8-keke kk	20	42 6
969313	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGA TCCTCA	kk-d9-eeek k	96	19 09

969323	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-eeekk	39	1910
969333	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-eeekk	63	1911
969343	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-eeekk	97	413
969363	N/A	N/A	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kk-d9-eeekk	79	1647
969373	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kk-d9-eeekk	73	1396
969383	N/A	N/A	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kk-d9-eeekk	48	1927
969393	N/A	N/A	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kk-d9-eeekk	77	1935
969403	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-ekeke	96	1909
969413	N/A	N/A	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-ekeke	74	1910
969423	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-ekeke	49	1911
969433	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-ekeke	96	413
969453	N/A	N/A	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-ekeke	76	1906
969463	N/A	N/A	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-ekeke	80	1907
969473	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-kdkdk	89	607
969483	N/A	N/A	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-kdkdk	72	1922
969493	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-kdkdk	73	13
969503	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGG	kk-d9-kdkd	78	48

					TACTTC	k		1
971923	N/A	N/A	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-kekek	81	1917
971933	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-kekek	52	150
971943	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kk-d9-kekek	88	383
971953	N/A	N/A	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kk-d9-kekek	87	1929
971963	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-kekek	87	1920
971973	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d9-kekek	91	1577
971983	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d9-kekek	46	1326
971993	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d8-kdkdk	54	1911
972003	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d8-kdkdk	79	481
972013	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d8-kdkdk	78	1326
972023	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d8-kekek	66	1900
972033	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kkk-d8-kekek	58	356
972043	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kkk-d8-kekek	36	1939
972053	N/A	N/A	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kkk-d8-kekek	84	1940
972063	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d8-kekek	16	1327
972073	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d8-kekek	59	1887

972083	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d8-kekek	32	426
972093	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	kkk-d9-keke	88	313
972103	N/A	N/A	8165	8180	GCATTCAGAATTTCCA	kkk-d9-keke	84	1937
972113	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d9-keke	85	13
972123	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d9-keke	85	481
972133	N/A	N/A	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d9-keke	82	81
972143	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kkk-d9-kkke	78	1025
972153	N/A	N/A	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kkk-d9-kkke	80	1914
972163	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d9-kkke	95	1925
972173	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d9-kkke	65	1249
972183	N/A	N/A	8307	8322	GGTTCAAAAGCAGCAT	kkk-d9-kkke	74	978
972193	N/A	N/A	6703	6718	TGTATTTCTTGATGTG	kkk-d9-kkke	87	1926

Пример 2. Дозозависимое антисмысловое подавление APOL1 человека в клетках A431

Гэпмеры из примера 1, демонстрирующие *in vitro* значительное Подавление mRNA APOL1 отбирали и тестировали в различных дозах в клетках A431. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах.

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций cEt-гэпмеров 3-10-3, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 39

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	19	60	83	93	0,2
903830	54	85	95	97	< 0,1
903862	49	69	88	93	< 0,1
903894	41	67	87	94	0,1
904119	49	70	82	85	< 0,1
904758	36	63	83	92	0,1
904760	75	93	99	99	< 0,1
904823	50	74	85	91	< 0,1
905142	32	74	90	95	0,1
905143	52	76	92	97	< 0,1
905270	44	78	90	94	< 0,1
905271	44	66	86	91	0,1
905398	59	82	94	96	< 0,1
905462	42	73	90	95	0,1
905463	42	67	85	94	0,1
905494	51	73	84	91	< 0,1

905654	57	74	92	94	< 0,1
905655	61	80	90	94	< 0,1

Таблица 40

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	15	58	82	88	0,3
903544	46	72	87	92	< 0,1
904026	62	88	96	98	< 0,1
904058	62	83	94	98	< 0,1
904121	50	78	86	90	< 0,1
904216	32	64	78	82	0,2
904761	19	46	78	92	0,3
905114	36	73	88	91	0,1
905144	35	50	75	82	0,2
905146	42	71	87	97	0,1
905401	52	79	89	94	< 0,1
905402	57	82	94	96	< 0,1
905496	29	68	90	93	0,1
905497	78	91	95	96	< 0,1
905498	60	84	94	94	< 0,1
905657	47	67	84	93	0,1
905688	25	71	86	92	0,2
905689	68	87	93	94	< 0,1
905690	57	78	88	92	< 0,1

Таблица 41

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	

793406	10	57	83	92	0,3
903644	35	72	85	92	0,1
903996	50	79	88	97	< 0,1
904027	28	61	81	88	0,2
904443	54	84	96	98	< 0,1
904444	74	91	96	98	< 0,1
904763	70	91	97	98	< 0,1
904764	47	84	95	99	< 0,1
904828	79	92	97	97	< 0,1
905020	46	73	90	95	< 0,1
905147	37	71	87	93	0,1
905148	22	60	83	94	0,2
905276	29	63	83	92	0,2
905370	8	46	74	84	0,4
905371	38	67	86	94	0,1
905372	59	82	92	95	< 0,1
905468	40	67	87	94	0,1
905499	72	87	92	93	< 0,1
905691	53	77	85	92	< 0,1

Таблица 42

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	12	56	81	92	0,3
903613	47	68	81	88	< 0,1
903805	28	58	75	82	0,2
903998	56	86	93	96	< 0,1
904029	34	58	79	88	0,2
904030	45	78	92	96	< 0,1
904253	46	74	85	92	< 0,1
904766	96	98	99	99	< 0,1

904829	41	75	84	89	0,1
905021	38	73	90	95	0,1
905022	47	76	92	97	< 0,1
905149	38	65	85	93	0,1
905277	24	50	80	92	0,3
905373	74	93	98	99	< 0,1
905404	27	58	77	88	0,2
905501	29	67	86	92	0,1
905565	20	49	73	89	0,3
905757	18	56	78	86	0,3
905758	26	65	85	92	0,2

Таблица 43

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	36	64	85	94	0,1
903807	46	78	90	95	< 0,1
903872	38	72	88	94	0,1
903999	32	66	83	91	0,1
904000	90	98	99	100	< 0,1
904001	95	99	100	100	< 0,1
904063	24	65	81	89	0,2
904223	47	75	84	89	< 0,1
904224	60	86	91	94	< 0,1
904254	35	62	82	86	0,1
904862	9	49	64	89	0,4
905086	28	55	80	89	0,2
905120	70	90	97	98	< 0,1
905374	48	70	80	88	< 0,1
905407	38	67	86	93	0,1
905408	23	61	83	92	0,2

905471	59	82	86	86	< 0,1
905600	52	81	94	98	< 0,1
905631	32	52	71	83	0,2

Таблица 44

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	17	59	83	91	0,2
903874	44	70	87	95	0,1
903939	64	87	94	97	< 0,1
904002	53	82	92	97	< 0,1
904003	47	76	90	96	< 0,1
904034	41	70	88	94	0,1
904226	77	95	98	99	< 0,1
904675	80	95	99	99	< 0,1
905121	64	87	93	95	< 0,1
905123	62	85	92	95	< 0,1
905473	47	61	65	61	< 0,1
905475	43	71	90	96	0,1
905505	58	87	95	97	< 0,1
905601	49	79	92	96	< 0,1
905633	51	81	92	94	< 0,1
905634	54	82	91	96	< 0,1
905665	30	76	91	94	0,1
905697	51	78	92	96	< 0,1
905698	85	97	99	99	< 0,1

Таблица 45

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер	**% подавления**	**IC_{50}**

соединения	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	(мкМ)
793406	73	85	92	95	< 0,1
903940	64	83	92	96	< 0,1
904101	74	85	92	94	< 0,1
904102	75	88	94	96	< 0,1
904420	22	40	58	62	0,8
904452	78	88	93	96	< 0,1
904484	76	87	92	96	< 0,1
904515	43	72	85	91	0,1
904517	78	89	92	93	< 0,1
905028	63	82	90	93	< 0,1
905029	85	88	93	96	< 0,1
905093	58	82	91	95	< 0,1
905094	95	99	99	99	< 0,1
905476	54	85	95	97	< 0,1
905477	78	93	96	98	< 0,1
905510	65	84	90	94	< 0,1
905636	17	45	69	78	0,4
905667	41	65	82	89	0,1
905700	75	88	92	95	< 0,1

Таблица 46

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления				IC_{50} (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
793406	68	81	90	95	< 0,1
903976	80	90	95	97	< 0,1
904103	61	79	87	91	< 0,1
904104	85	92	95	97	< 0,1
904264	72	81	85	85	< 0,1
904424	41	75	91	95	0,1

904680	74	87	94	96	< 0,1
904743	46	68	86	93	0,1
904744	82	92	97	98	< 0,1
904840	66	81	89	93	< 0,1
904871	64	75	90	95	< 0,1
904872	68	82	93	96	< 0,1
904968	53	78	89	94	< 0,1
905031	38	66	83	89	0,1
905032	53	78	89	93	< 0,1
905095	83	95	97	98	< 0,1
905479	82	89	94	95	< 0,1
905511	54	75	87	90	< 0,1
905704	61	84	93	96	< 0,1

Таблица 47

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	21	63	83	93	0,2
904009	35	68	88	95	0,1
904041	67	88	95	97	< 0,1
904202	24	62	77	88	0,2
904425	84	97	99	99	< 0,1
904426	37	72	90	95	0,1
904522	37	73	86	94	0,1
904619	49	83	94	98	< 0,1
904681	28	62	86	94	0,2
904713	23	53	72	82	0,3
904745	58	83	94	97	< 0,1
904746	75	92	98	99	< 0,1
904778	54	80	92	96	< 0,1
904873	50	80	93	97	< 0,1

904969	35	71	88	95	0,1
905128	42	70	83	88	0,1
905418	42	78	90	95	< 0,1
905513	38	73	90	95	0,1
905706	32	70	84	89	0,1

Таблица 48

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	12	55	80	90	0,3
903820	56	85	94	98	< 0,1
903821	63	89	97	98	< 0,1
904523	40	72	90	95	0,1
904716	33	63	85	92	0,1
904717	53	82	93	97	< 0,1
904718	39	73	88	95	0,1
904747	47	79	91	94	< 0,1
904748	60	83	93	95	< 0,1
905036	52	77	91	95	< 0,1
905292	46	75	91	95	< 0,1
905419	41	71	84	88	0,1
905422	19	59	88	97	0,2
905485	32	61	80	92	0,2
905580	35	71	89	96	0,1
905581	39	70	89	95	0,1
905582	19	65	86	94	0,2
905707	50	76	89	91	< 0,1
905867	33	67	84	92	0,1

Таблица 49

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления				IC_{50} (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
793406	15	56	79	91	0,3
903825	72	89	94	95	< 0,1
903856	68	75	89	N/A	< 0,1
904209	61	89	96	96	< 0,1
904210	65	90	97	98	< 0,1
904720	31	70	92	95	0,1
905456	48	85	91	94	< 0,1
905457	45	70	84	89	< 0,1
905520	36	68	96	97	0,1
905521	30	65	88	97	0,1
905712	25	60	86	94	0,2
905808	37	74	90	92	0,1

Таблица 50

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления				IC_{50} (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
793406	9	59	85	94	0,3
903826	47	81	93	97	< 0,1
903956	48	74	88	94	< 0,1
904082	56	84	93	95	< 0,1
904083	82	95	97	98	< 0,1
904084	83	96	98	98	< 0,1
904114	48	71	86	89	< 0,1
904211	62	88	96	98	< 0,1
904212	79	93	97	98	< 0,1
904242	33	61	81	89	0,2
904626	25	55	82	93	0,2

904627	86	93	99	99	< 0,1
904628	67	90	98	99	< 0,1
905139	54	83	94	97	< 0,1
905140	35	71	88	95	0,1
905490	66	85	91	92	< 0,1
905491	74	91	95	96	< 0,1
905586	35	63	81	88	0,1
905684	57	86	95	97	< 0,1

Также клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека HTS7376 (прямая последовательность GGCAGCCTTGTACTCTTGGAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 1942; обратная последовательность GCTGGTAATCCCGGTCAAAG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 1943; последовательность зонда CTGGGATGGAGTTGGGAATCACAGCCX, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 1944) использовали для измерения уровней mRNA. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 51

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	73	84	90	95	< 0,1
903807	59	83	91	95	< 0,1
903872	69	76	86	90	< 0,1
903999	76	85	93	94	< 0,1

904000	83	94	96	97	< 0,1
904001	95	97	98	98	< 0,1
904063	71	83	89	92	< 0,1
904223	38	48	63	74	0,3
904224	83	91	93	95	< 0,1
904254	28	50	72	72	0,3
904862	0	30	55	74	1,0
905086	8	32	65	72	0,7
905120	79	88	94	96	< 0,1
905374	59	67	77	82	< 0,1
905407	62	83	88	93	< 0,1
905408	68	82	90	94	< 0,1
905471	37	55	64	47	0,4
905600	73	88	93	97	< 0,1
905631	19	39	51	69	0,8

Таблица 52

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	71	83	91	95	< 0,1
903874	27	52	76	87	0,2
903939	82	92	96	97	< 0,1
904002	39	65	81	91	0,1
904003	62	82	90	94	< 0,1
904034	55	74	87	90	< 0,1
904226	60	85	91	93	< 0,1
904675	81	94	98	99	< 0,1
905121	78	89	93	95	< 0,1
905123	83	92	95	96	< 0,1
905473	82	86	86	88	< 0,1
905475	72	83	91	95	< 0,1

905505	42	73	87	91	0,1
905601	49	76	89	95	< 0,1
905633	40	72	84	86	0,1
905634	53	76	88	91	< 0,1
905665	61	79	89	93	< 0,1
905697	34	70	84	88	0,1
905698	91	97	99	99	< 0,1

Таблица 53

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
	62,5 нМ	**250 нМ**	**1000 нМ**	**4000 нМ**	
793406	64	83	91	94	< 0,1
903501	65	82	95	95	< 0,1
903543	65	80	92	95	< 0,1
903596	100	84	91	95	< 0,1
903639	37	35	62	61	0,6
903991	22	42	44	44	> 4,0
903997	25	54	77	85	0,2
904055	39	47	76	89	0,2
904509	51	45	52	43	0,1
904629	30	58	83	86	0,2
905005	32	48	63	63	0,4
905015	39	58	72	81	0,1
905019	34	63	78	86	0,1
905037	42	63	69	75	0,1
905111	3	44	36	70	1,2
905141	14	50	76	92	0,3
905269	38	58	84	92	0,1
905469	56	81	90	95	< 0,1
905685	54	76	95	95	< 0,1

Таблица 54

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления				IC_{50} (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
793406	18	54	78	84	0,3
903545	51	68	75	86	< 0,1
903557	30	54	65	72	0,3
903558	55	69	70	83	< 0,1
903564	57	65	64	79	< 0,1
903572	40	60	82	90	0,1
903573	48	66	65	80	< 0,1
903574	29	44	58	56	0,8
903585	40	66	63	70	0,1
903587	37	43	58	81	0,3
903595	56	72	79	88	< 0,1
903597	51	60	69	66	< 0,1
903598	28	27	65	62	0,8
903599	31	58	64	79	0,2
903600	43	61	61	79	0,1
903606	57	73	84	91	< 0,1
903607	55	69	85	82	< 0,1
903639	17	0	23	39	> 4,0
905037	0	21	3	37	> 4,0

В другом анализе клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 55

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления						IC_{50} (мкМ)
	4,8 нМ	19,5 нМ	78,1 нМ	312,5 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
793406	0	0	24	53	75	87	0,2
793444	0	0	4	21	31	53	0,9
903822	49	0	27	53	74	88	0,2
904082	1	14	57	87	91	90	0,1
904101	5	15	28	67	80	86	0,2
904226	11	22	71	94	98	99	0,1
904628	8	21	59	87	96	98	0,1
904763	13	17	46	85	95	98	0,1
905032	17	16	60	87	95	97	0,1

Таблица 56

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления						IC_{50} (мкМ)
	4,8 нМ	19,5 нМ	78,1 нМ	312,5 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
905139	0	0	48	82	91	96	0,2
905373	10	20	74	93	98	99	0,1
905469	11	0	38	73	88	96	0,2
905505	18	27	74	94	96	98	0,1
905521	13	2	35	75	88	95	0,2
905633	20	38	79	96	98	99	0,1
905634	14	22	60	90	96	98	0,1
905665	0	15	40	74	88	94	0,1
905758	31	0	30	61	85	89	0,2

В другом анализе клетки высевали при плотности 11000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 57

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	**Химические характеристики**	**% подавления**					**IC_{50} (мкМ)**
		8 нМ	**40 нМ**	**200 нМ**	**1000 нМ**	**5000 нМ**	
969157	kek-d9-eekk	0	31	83	98	99	0,07
969162	kek-d9-eekk	20	70	98	99	99	0,02
969210	kk-d10-keke	12	64	96	98	99	0,03
969361	kk-d9-eeekk	13	52	94	98	99	0,04
969408	kk-d9-ekeke	10	53	91	98	99	0,04
969433	kk-d9-ekeke	8	58	92	96	96	0,03
969437	kk-d9-ekeke	14	47	91	97	98	0,04
969502	kk-d9-kdkdk	5	41	87	95	95	0,05
971997	kkk-d8-kdkdk	1	34	79	93	94	0,07
972002	kkk-d8-kdkdk	12	57	86	92	92	0,04
972116	kkk-d9-keke	14	53	90	96	96	0,04
972139	kkk-d9-kkke	20	59	94	99	99	0,03
972163	kkk-d9-kkke	20	65	94	96	96	0,02
972190	kkk-d9-kkke	19	38	84	97	99	0,05
972268	kkk-d10-kkk	15	42	81	91	93	0,05

В другом анализе клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 58

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	Химические характеристики	% подавления				IC_{50} (мкМ)
		15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
905095	kkk-d10-kkk	39	87	98	99	< 0,01
905491	kkk-d10-kkk	37	66	88	94	0,03
905634	kkk-d10-kkk	31	55	86	94	0,04
969064	k-d10-kekek	22	50	80	91	0,1
969084	k-d10-kekek	26	56	78	92	0,1
969164	kek-d9-eekk	23	63	90	97	0,05
969194	kk-d10-keke	26	56	81	92	0,1
969204	kk-d10-keke	11	47	82	94	0,1
969214	kk-d10-keke	33	75	91	96	0,02
969314	kk-d9-eeekk	2	31	67	89	0,1
969354	kk-d9-eeekk	15	48	76	92	0,1
969404	kk-d9-ekeke	8	37	69	64	0,2
969474	kk-d9-kdkdk	15	44	76	93	0,1
971944	kk-d9-kekek	25	59	84	93	0,05
971984	kk-d9-kekek	21	38	69	89	0,1
972014	kkk-d8-kdkdk	18	54	81	93	0,1

972044	kkk-d8-kekek	30	57	84	94	0,04
972124	kkk-d9-keke	50	80	96	97	< 0,01
972144	kkk-d9-kkke	15	60	87	94	0,1

Таблица 59

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	**Химические характеристики**	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
		15,6 нМ	**62,5 нМ**	**250 нМ**	**1000 нМ**	
905095	kkk-d10-kkk	38	88	98	99	< 0,01
969155	kek-d9-eekk	13	42	69	87	0,1
969175	kk-d10-keke	6	35	67	85	0,1
969185	kk-d10-keke	10	59	87	96	0,1
969205	kk-d10-keke	18	46	74	90	0,1
969254	kk-d8-kekekk	5	12	44	80	0,3
969345	kk-d9-eeekk	8	38	84	96	0,1
969355	kk-d9-eeekk	21	60	86	94	0,1
969434	kk-d9-ekeke	6	23	59	80	0,2
969435	kk-d9-ekeke	23	62	89	97	0,05
969475	kk-d9-kdkdk	9	38	68	89	0,1
971925	kk-d9-kekek	44	77	92	96	< 0,01
971995	kkk-d8-kdkdk	23	61	84	93	0,1
972004	kkk-d8-kdkdk	24	59	82	86	0,1
972104	kkk-d9-keke	16	47	74	90	0,1
972146	kkk-d9-kkke	45	78	95	98	< 0,01
972165	kkk-d9-kkke	2	46	76	87	0,1
972174	kkk-d9-kkke	5	25	64	82	0,2
972194	kkk-d9-kkke	3	24	54	80	0,2

Таблица 60

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер	**Химические**	**% подавления**	**IC_{50}**

соединения	характеристики	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	(мкМ)
905095	kkk-d10-kkk	63	94	99	99	< 0,01
969056	k-d10-kekek	29	50	70	87	0,1
969076	k-d10-kekek	14	46	80	92	0,1
969086	k-d10-kekek	24	58	86	96	0,1
969156	kek-d9-eekk	0	37	76	90	0,1
969157	kek-d9-eekk	37	71	91	98	0,02
969186	kk-d10-keke	11	44	80	93	0,1
969206	kk-d10-keke	33	59	81	92	0,04
969226	kk-d8-eeeekk	0	30	61	87	0,2
969316	kk-d9-eeekk	10	49	79	93	0,1
969336	kk-d9-eeekk	20	35	65	85	0,1
969406	kk-d9-ekeke	25	53	79	91	0,1
972046	kkk-d8-kekek	26	46	68	88	0,1
972096	kkk-d9-keke	24	66	89	95	0,04
972116	kkk-d9-keke	35	72	90	95	0,03
972166	kkk-d9-kkke	17	48	72	88	0,1
972176	kkk-d9-kkke	21	56	85	93	0,1
972186	kkk-d9-kkke	36	70	92	96	0,02
972196	kkk-d9-kkke	33	73	90	92	0,03

Таблица 61

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	Химические характеристики	% подавления				IC_{50} (мкМ)
		15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
904082	kkk-d10-kkk	38	62	87	93	0,03
905095	kkk-d10-kkk	63	93	98	99	< 0,01
969087	k-d10-kekek	0	52	79	91	0,1
969127	k-d9-kekeke	0	46	78	90	0,1
969187	kk-d10-keke	17	38	75	86	0,1
969207	kk-d10-keke	36	46	78	91	0,1

969217	kk-d10-keke	14	41	74	92	0,1
969337	kk-d9-eeekk	35	62	81	92	0,03
969347	kk-d9-eeekk	38	72	91	96	0,02
969377	kk-d9-eeekk	41	68	85	91	0,02
969437	kk-d9-ekeke	40	78	92	97	0,02
969457	kk-d9-ekeke	36	65	83	92	0,03
969467	kk-d9-ekeke	20	58	84	92	0,1
971967	kk-d9-kekek	20	41	75	90	0,1
971997	kkk-d8-kdkdk	40	66	85	93	0,02
972027	kkk-d8-kekek	17	61	80	89	0,1
972097	kkk-d9-keke	21	67	89	97	0,05
972147	kkk-d9-kkke	34	61	83	92	0,04
972197	kkk-d9-kkke	43	69	88	94	0,02

Таблица 62

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	**Химические характеристики**	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
		15,6 нМ	**62,5 нМ**	**250 нМ**	**1000 нМ**	
904619	kkk-d10-kkk	24	50	84	93	0,1
905095	kkk-d10-kkk	74	94	99	100	< 0,01
969158	kek-d9-eekk	31	40	70	89	0,1
969167	kek-d9-eekk	14	43	64	84	0,1
969178	kk-d10-keke	27	56	80	93	0,1
969198	kk-d10-keke	31	53	79	92	0,1
969318	kk-d9-eeekk	37	78	94	98	0,02
969358	kk-d9-eeekk	28	61	86	96	0,04
969368	kk-d9-eeekk	39	72	91	97	0,02
969388	kk-d9-eeekk	18	51	79	91	0,1
969407	kk-d9-ekeke	8	30	61	86	0,2
969408	kk-d9-ekeke	36	66	90	96	0,03
969428	kk-d9-ekeke	40	41	71	90	0,1
969448	kk-d9-ekeke	33	61	86	96	0,04

969458	kk-d9-ekeke	19	40	74	92	0,1
969477	kk-d9-kdkdk	16	34	72	85	0,1
969497	kk-d9-kdkdk	3	28	59	75	0,2
971987	kkk-d10-kkk	8	17	51	80	0,2
972178	kkk-d9-kkke	19	54	78	91	0,1

Таблица 63

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	**Химические характеристики**	**% подавления**				**IC_{50} (мкМ)**
		15,6 нМ	**62,5 нМ**	**250 нМ**	**1000 нМ**	
905095	kkk-d10-kkk	65	94	99	99	< 0,01
969159	kek-d9-eekk	21	46	84	96	0,1
969169	kek-d9-eekk	22	41	69	89	0,1
969208	kk-d10-keke	25	53	84	89	0,1
969219	kk-d10-keke	16	35	66	87	0,1
969289	kk-d8-kekekk	3	36	70	88	0,1
969328	kk-d9-eeekk	19	40	61	85	0,1
969338	kk-d9-eeekk	13	34	72	90	0,1
969359	kk-d9-eeekk	24	61	84	93	0,05
969389	kk-d9-eeekk	20	42	77	92	0,1
969398	kk-d9-ekeke	14	41	62	86	0,1
969449	kk-d9-ekeke	43	64	83	92	0,02
969469	kk-d9-kdkdk	25	63	83	94	0,05
969479	kk-d9-kdkdk	40	71	91	96	0,02
969498	kk-d9-kdkdk	10	40	71	87	0,1
969508	kk-d9-kdkdk	17	34	70	88	0,1
971969	kk-d9-kekek	28	63	86	92	0,04
972118	kkk-d9-keke	10	42	70	87	0,1
972139	kkk-d9-kkke	35	69	88	96	0,03

Таблица 64

Многодозовый анализ с дезокси-, MOE- и cEt-гэпмерами

Номер соединения	Химические характеристики	% подавления				IC_{50} (мкМ)
		15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
905095	kkk-d10-kkk	68	93	99	99	< 0,01
969160	kek-d9-eekk	39	73	92	96	0,02
969180	kk-d10-keke	7	38	74	92	0,10
969210	kk-d10-keke	59	89	97	99	< 0,01
969229	kk-d8-eeeekk	4	23	80	91	0,10
969340	kk-d9-eeekk	23	60	87	98	0,05
969350	kk-d9-eeekk	12	46	74	92	0,10
969380	kk-d9-eeekk	27	59	84	93	0,05
969409	kk-d9-ekeke	22	48	80	93	0,10
969419	kk-d9-ekeke	8	25	58	84	0,20
969429	kk-d9-ekeke	17	41	71	85	0,10
969430	kk-d9-ekeke	29	59	83	96	0,05
969440	kk-d9-ekeke	29	60	82	95	0,04
972069	kkk-d8-kekek	25	55	84	93	0,10
972119	kkk-d9-keke	15	41	73	83	0,10
972120	kkk-d9-keke	32	65	88	96	0,03
972129	kkk-d9-keke	9	42	75	85	0,10
972189	kkk-d9-kkke	32	63	84	91	0,04
972190	kkk-d9-kkke	38	71	93	98	0,02

Пример 3. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на APOL1 человека, у мышей линии BALB/c

Мыши линии BALB/c представляют собой многоцелевую модель на мышах, часто применяемую для тестирования безопасности и эффективности. Мышей обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами, отобранными после исследований, описанных выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Группам самцов мышей в возрасте от 6 до 7 недель однократно вводили путем инъекции подкожно 200 мг/кг модифицированных олигонуклеотидов. Одной группе

самцов мышей BALB/c вводили путем инъекции PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 72-96 часов после однократной дозы и плазму крови собирали для дальнейшего анализа.

Исследование 1

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени, измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Из дальнейших исследований исключали модифицированные олигонуклеотиды, которые обуславливали изменения уровней трансаминаз, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. Соединения с ID 793406, 903807, 903822, 903853, 904016, 904063, 904082, 904084, 904101, 904212, 904223, 904224, 904226, 904424, 904426, 904443, 904444, 904619, 904627, 904628, 904763, 904766, 905031, 905032, 905036, 905095, 905121, 905123, 905139, 905141, 905143, 905146, 905147, 905269, 905373, 905408, 905418, 905469, 905471, 905491, 905496, 905505, 905510, 905511, 905521, 905581, 905582, 905633, 905634, 905636, 905654, 905655, 905665, 905684, 905688, 905690, 905697, 905700, 905758 и 905867 считались переносимыми в данном исследовании и были отобраны для дальнейшей оценки.

Исследование 2

Во втором исследовании для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени уровни трансаминаз в плазме крови измеряли с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Из дальнейших исследований исключали модифицированные олигонуклеотиды, которые обуславливали изменения уровней трансаминаз, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. Соединения с ID 969157, 969160, 969162, 969210, 969214, 969231, 969318, 969347, 969361, 969362, 969408, 969433, 969437, 969479, 969501, 969502, 971925, 971973, 971997, 972002, 972116, 972139, 972163, 972190, 972268 и 972288 считались переносимыми в данном исследовании и были отобраны для дальнейшей оценки.

Пример 4. Эффект антисмыслового подавления hAPOL1 в модели на трансгенных мышах

Модель на трансгенных мышах разрабатывали с помощью фосмиды ABC12-49114000M18, при расщеплении которой получали фрагмент размером 31,6 т. о., содержащий только ген APOL1, с 5 т. о. выше и 12 т. о. ниже гена. Фрагмент гена вставляли в яйцеклетки мышей C57BL/6NTAc посредством пронуклеарной инъекции для получения двух первичных линий. В экспериментах, описываемых в данном документе, использовали

линию 1. Транскрипт APOL1 человека преимущественно обнаруживается в печени, а белок hAPOL1 стабильно обнаруживается в плазме крови этих мышей. В данной модели оценивали эффективность модифицированных олигонуклеотидов.

Трансгенных мышей выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для мышей Purina *ad libitum*. Животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 7 дней в исследовательской лаборатории перед началом эксперимента. Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) получали в забуференном солевом растворе (PBS) и стерилизовали путем фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,2 микрона. Для инъекций олигонуклеотиды растворяли в PBS.

Исследование 1

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 2-4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции модифицированного олигонуклеотида в дозе 25 мг/кг три раза в неделю в течение одной недели, всего 3 дозы. Одна группа мышей получала подкожные инъекции контрольного олигонуклеотида 549148 (GGCTACTACGCCGTCA, обозначенного как SEQ ID NO: 1948; cEt-гэпмера 3-10-3, мишень которого не известна) в дозе 25 мг/кг три раза в неделю в течение одной недели, всего 3 дозы. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS три раза в неделю в течение одной недели. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

На 7 день животных умерщвляли и экстрагировали РНК из почек и печени для ПЦР-анализа экспрессии mRNA hAPOL1 в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Два отдельных эксперимента проводили в сходных условиях, и результаты представлены в отдельных таблицах. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 65

Процент подавления APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3 у трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

ID соединения	% подавления (печень)	% подавления (почка)

549148	15	5
793406	83	29
903853	82	37
904016	64	21
904063	49	0
904082	93	46
904212	69	24
904223	66	10
904224	65	15
904226	89	28
904424	59	13
904426	43	27
904443	75	16
904444	65	26
904627	96	50
904628	77	43
905031	86	15
905032	92	38
905036	80	23
905141	90	1
905143	75	0
905146	76	20
905147	79	0
905269	54	8
905373	86	46
905408	78	10
905418	67	20
905471	87	32
905496	71	21
905505	95	16
905511	92	40
905521	86	31
905581	55	6

905582	51	0
905633	79	32
905636	22	0
905655	63	18
905688	81	3
905690	74	21
905697	81	7
905758	85	44
905867	83	31

Таблица 66

Процент подавления APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3 у трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

ID соединения	% подавления (печень)	% подавления (почка)
549148	10	7
793406	73	37
903807	51	32
903822	93	50
904084	87	43
904619	86	48
904763	88	56
904766	82	65
905095	92	69
904101	58	47
905121	93	66
905123	74	49
905139	87	51
905469	83	56
905491	95	69
905510	95	61
905634	60	46

905654	53	40
905665	85	47
905684	52	33
905700	79	45

Исследование 2

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции модифицированного олигонуклеотида в дозе 25 мг/кг два раза в неделю в течение 1 недели, всего 3 дозы. Одна группа мышей получала подкожные инъекции контрольного олигонуклеотида 549148 в дозе 25 мг/кг три раза в неделю в течение одной недели, всего 3 дозы. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS три раза в неделю в течение 1 недели. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

На 7 день животных умерщвляли и экстрагировали РНК из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 67

Процент подавления APOL1 с помощью гэпмеров у трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

ID соединения	Химические характеристики	% подавления (печень)	% подавления (почка)
549148	kkk-d10-kkk	2	0
793406	kkk-d10-kkk	88	32
969157	kek-d9-eekk	85	41
969160	kek-d9-eekk	78	41
969162	kek-d9-eekk	92	56
969210	kk-10-keke	88	35
969214	kk-d10-keke	89	45
969231	kk-d8-eeeekk	57	29

969318	kk-d9-eeekk	64	17
969347	kk-d9-eeekk	75	22
969361	kk-9-eeekk	61	38
969362	kk-d9-eeekk	74	21
969408	kk-d9-ekeke	84	40
969433	kk-d9-ekeke	84	37
969437	kk-d9-ekeke	94	44
969479	kk-d9-kdkdk	74	23
969501	kk-d9-kdkdk	80	30
969502	kk-9-kdkdk	83	43
971925	kk-d9-kekek	78	39
971973	kk-d9-kekek	82	26
971997	kkk-d8-kdkdk	76	36
972002	kkk-d8-kdkdk	81	54
972116	kkk-d9-keke	80	46
972139	kkk-d9-kkke	88	56
972163	kkk-d9-kkke	91	52
972190	kkk-d9-kkke	90	46
972268	kkk-d10-kkk	50	46
972288	kkk-d10-kkk	64	28

Исследование 3: Эффект антисмыслового подавления APOL1 у мышей с протеинурией

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 3-4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции модифицированного олигонуклеотида 972190 в дозе 50 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель. Одна группа мышей получала подкожные инъекции контрольного олигонуклеотида 549148 в дозе 50 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS один раз в неделю в течение 4 недель. Однократную дозу IFNγ вводили из расчета $1{,}125 \times 10^7$ Ед./кг через день после последней дозы олигонуклеотида с целью индуцирования протеинурии у мышей. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Через 48 часов после введения IFNγ отбирали мочу и животных умерщвляли. РНК экстрагировали из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью

ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем. Как также показано в приведенных ниже таблицах, обработка с помощью 972190 привела к значительному снижению уровней альбумина в моче и уровней ALT в плазме крови по сравнению с контрольными животными, которым вводили дозу IFNγ. Результаты указывают на то, что обработка модифицированными олигонуклеотидами, нацеленными на APOL1, защищала мышей, трансгенных по APOL1, от протеинурии и снижала повышение уровней ALT в плазме крови.

Таблица 68

Процент экспрессии APOL1 гэпмерами у трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

Обработка	Обработка с помощью IFNγ	Почка	Печень
PBS	Да	179	120
549148	Нет	76	133
	Да	140	142
972190	Нет	41	7
	Да	47	3

Таблица 68

Эффект подавления APOL1 с помощью гэпмеров у трансгенных мышей по сравнению с контролем

Обработка	Обработка с помощью IFNγ	Альбумин в моче (мкг/мг креатинина)	ALT в плазме крови (МЕ/л)
PBS	Нет	41	163
	Да	727	211
549148	Нет	77	207
	Да	980	225
972190	Нет	56	63
	Да	50	61

Пример 5. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеленных на hAPOL1 у мышей CD1.

Мыши CD1® (Charles River, Массачусетс) представляют собой многоцелевую модель на мышах, часто применяемую для тестирования безопасности и эффективности. Мышей обрабатывали олигонуклеотидами на основе cEt-гэпмера 3-10-3, выбранными из исследований, описанных выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Группам 7-8-недельных самцов мышей CD1 два раза в неделю в течение шести недель вводили путем инъекции подкожно 25 мг/кг олигонуклеотидов ISIS (доза, составляющая 50 мг/кг/неделя). Одной группе самцов мышей CD1 два раза в неделю в течение 6 недель вводили путем инъекции подкожно PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы и собирали органы и плазму крови для дополнительного анализа. Два отдельных исследования проводили в сходных условиях, и результаты представлены в отдельных таблицах для анализа каждого результата.

Исследование 1

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, билирубина, креатинина и BUN в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 68

Биохимические маркеры плазмы крови в плазме крови мышей CD1 на неделе 6

ID соединения	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Общ. бил. (мг/дл)
PBS	26	43	2,7	21,3	0,05	0,3
793406	42	75	2,6	21,7	0,04	0,3

903853	413	470	2,5	22,8	0,06	0,3
904082	33	54	2,6	21,4	0,07	0,2
904226	40	74	2,4	21,1	0,05	0,2
904627	1122	1245	2,4	19,6	0,06	0,2
904628	41	75	2,5	22,5	0,02	0,2
905032	106	84	2,5	23,6	0,04	0,2
905373	81	88	2,4	22,4	0,05	0,1
905505	62	88	2,2	21,1	0,05	0,1
905511	303	159	2,2	20,3	0,05	0,1
905521	120	117	2,5	22,0	0,06	0,1
905633	31	40	2,5	23,1	0,06	0,1
905758	68	92	2,3	19,0	0,04	0,1
905867	168	199	2,3	24,0	0,03	0,1

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп мышей, отправляли в IDEXX BioResearch для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений различных параметров клеток крови, таких как WBC, RBC, лимфоциты, моноциты и тромбоциты. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 69

Гематологические маркеры у мышей CD1

ID соединения	HCT (%)	LYM (10^3/мкл)	MON (10^3/мкл)	PLT (10^3/мкл)	RBC (10^6/мкл)	WBC (10^3/мкл)
PBS	43	4,4	0,2	1225	9,3	5,5
793406	44	5,7	0,4	892	9,6	7,5
903853	44	5,9	0,4	673	9,1	7,4
904082	41	5,4	0,3	1009	9,0	6,5
904226	41	4,3	0,3	624	9,2	5,2
904627	44	3,8	0,5	764	9,3	6,1
904628	42	2,7	0,1	765	9,2	4,0

905032	38	2,3	0,2	861	8,1	3,1
905373	42	4,7	0,4	922	8,8	6,1
905505	39	4,4	0,3	1252	8,3	6,1
905511	44	7,0	0,7	858	9,2	9,9
905521	42	3,1	0,3	734	8,8	4,1
905633	44	3,6	0,3	853	9,4	4,6
905758	40	3,2	0,3	628	8,5	4,0
905867	40	5,0	0,5	833	8,6	7,3

Исследование 2

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени и почек измеряли уровни трансаминаз, билирубина, креатинина и BUN в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 70

Биохимические маркеры плазмы крови в плазме крови мышей CD1 на неделе 6

ID соединения	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Общ. бил. (мг/дл)
PBS	248	213	2,7	21,3	0,11	0,19
793444	51	73	2,4	23,4	0,11	0,14
903822	68	171	2,6	23,8	0,13	0,15
904101	39	62	2,5	19,5	0,10	0,15
904619	590	466	2,1	17,2	0,06	0,14
904763	90	87	2,5	24,0	0,08	0,16
904766	297	262	2,3	19,3	0,07	0,16
905095	246	294	2,2	18,5	0,07	0,19
905139	92	95	2,4	18,3	0,09	0,16
905469	60	72	2,5	19,1	0,10	0,17

905491	972	989	1,9	22,4	0,06	0,20
905634	42	71	2,3	17,1	0,08	0,13
905665	182	118	2,1	20,8	0,07	0,13

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп мышей, отправляли в IDEXX BioResearch для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений различных параметров клеток крови, таких как WBC, RBC, лимфоциты, моноциты и тромбоциты. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 71

Гематологические маркеры у мышей CD1

ID соединения	HCT (%)	LYM (10^3/мкл)	MON (10^3/мкл)	PLT (10^3/мкл)	RBC (10^6/мкл)	WBC (10^3/мкл)
PBS	50	2,8	0,3	824	10,7	6,2
793444	46	3,0	0,2	831	10,5	4,0
903822	44	4,0	0,2	525	10,1	5,4
904101	47	7,7	0,9	733	10,3	10,9
904619	42	21,0	1,2	686	9,5	26,5
904763	49	3,5	0,2	950	11,2	4,3
904766	51	7,9	0,9	603	11,5	10,3
905095	46	8,2	0,7	645	10,2	11,2
905139	49	4,2	0,4	997	10,7	6,2
905469	52	4,2	0,2	614	11,8	5,4
905491	43	7,8	2,4	495	9,6	23,1
905634	43	3,2	0,3	716	9,6	4,2
905665	41	4,7	0,3	686	8,6	6,6

Исследование 3

Значения массы тела и органов

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении состояния здоровья животных в конце исследования измеряли значения массы тела и органов. Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения каких-либо значений массы, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 72

Значения массы тела и органов CD1 мышей на неделе 6

	Печень	Почка	Селезенка	Масса тела
PBS	2,1	0,6	0,1	41,6
969157	2,4	0,6	0,2	39,0
969160	2,2	0,5	0,2	36,7
969162	2,2	0,6	0,2	40,8
969210	2,2	0,6	0,2	41,0
969214	2,1	0,6	0,2	41,0
969361	2,2	0,5	0,2	40,3
969408	2,4	0,6	0,2	42,4
969433	2,6	0,6	0,2	43,3
969437	2,5	0,6	0,2	41,3
969502	2,4	0,6	0,2	37,9
971925	2,5	0,7	0,2	41,5
971997	2,2	0,5	0,1	40,1
972002	2,7	0,5	0,2	40,4
972116	2,1	0,5	0,2	38,8
972139	2,4	0,5	0,2	40,3
972163	2,1	0,5	0,2	41,1
972190	2,3	0,6	0,1	41,0
972268	3,1	0,6	0,3	46,0

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, билирубина, креатинина и BUN в плазме крови с

помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 73

Биохимические маркеры плазмы крови в плазме крови мышей CD1 на неделе 6

	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Общ. бил. (мг/дл)
PBS	31	77	3,1	26,4	0,2	0,2
969157	818	1083	2,9	23,2	0,2	0,3
969160	482	715	2,8	22,4	0,2	0,2
969162	68	141	2,6	21,5	0,1	0,2
969210	87	166	2,6	25,5	0,2	0,2
969214	456	502	2,6	23,9	0,1	0,2
969361	70	147	2,8	23,0	0,1	0,2
969408	76	138	2,6	23,3	0,1	0,1
969433	84	136	2,6	20,0	0,1	0,2
969437	240	281	2,4	21,5	0,1	0,1
969502	184	217	2,7	23,1	0,1	0,1
971925	114	168	2,8	23,6	0,1	0,2
971997	52	101	2,9	22,1	0,1	0,1
972002	147	192	2,5	21,2	0,1	0,1
972116	75	107	3,0	21,1	0,1	0,1
972139	61	115	2,7	22,2	0,1	0,1
972163	86	124	3,0	20,4	0,1	0,2
972190	70	93	2,8	20,5	0,1	0,2
972268	41	79	2,6	19,1	0,1	0,1

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп мышей, отправляли в IDEXX BioResearch для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений различных параметров клеток крови, таких как WBC, RBC, лимфоциты, моноциты и тромбоциты. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 74

Гематологические маркеры у мышей CD1

	Нейтрофилы (%)	WBC (тыс./мкл)	RBC (млн./мкл)	Лимфоциты (%)	HCT (%)	Число тромбоцитов (тыс./мкл)	Лимфоциты (/мкл)	Моноциты (/мкл)
PBS	16	4	10	54	47	1152	2185	144
969157	23	6	10	65	48	1338	4078	543
969160	20	13	10	69	46	974	7953	1425
696162	16	8	10	74	46	1002	6067	641
969210	20	7	10	70	48	920	5322	524
969214	17	5	10	69	44	1076	3781	687
969361	16	9	9	75	43	931	6617	599
969408	35	7	9	58	42	1069	4416	506
969433	25	6	10	70	46	1054	3900	182
969437	23	7	11	69	47	1316	4780	526

969502	14	8	10	75	44	1075	5845	651
971925	18	5	10	74	44	961	3529	312
971997	18	4	9	73	43	1216	2646	239
972002	27	7	9	67	41	1069	4781	286
972116	23	6	10	69	44	1141	4415	336
972139	19	5	9	77	37	877	3947	224
972163	10	6	10	81	43	925	5197	437
972190	15	7	10	77	47	1453	5281	400
972268	39	7	10	54	46	1468	3891	406

Пример 6. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеленных на hAPOL1, у крыс линии Спрег-Доули

Крысы линии Спрег-Доули представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценивания безопасности и эффективности. Крыс обрабатывали олигонуклеотидами на основе cEt-гэпмера 3-10-3 из исследований, описанных в примерах выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Крыс линии Спрег-Доули выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для крыс Purina, рационом 5001, ad libitum . Группам крыс линии Спрег-Доули по 4 особи в каждой один раз в неделю в течение 6 недель вводили путем инъекции подкожно 50 мг/кг олигонуклеотида ISIS. Через сорок восемь часов после последней дозы, крыс подвергали эвтаназии и собирали органы и

плазму крови для дополнительного анализа. Два отдельных исследования проводили в сходных условиях.

Исследование 1

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней каких-либо маркеров функции печени, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 75

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)
PBS	45	66
793406	31	56
904082	67	114
904226	125	251
904628	42	87
905032	195	293
905373	54	90
905505	66	94
905521	41	67
905633	83	114
905758	85	144

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции почек измеряли уровни остаточного азота мочевины (BUN) и креатинина в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице.

Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 76

Маркеры функции почек у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	Альбумин (г/дл)	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Общ. бил. (мг/дл)
PBS	3,7	16,0	0,3	0,2
793406	2,9	23,1	0,4	0,2
904082	4,0	27,0	0,4	0,2
904226	2,8	26,6	0,4	0,2
904628	3,2	18,9	0,4	0,1
905032	3,5	21,0	0,5	0,2
905373	3,1	19,9	0,4	0,1
905505	3,4	18,2	0,4	0,2
905521	1,9	78,0	1,1	0,1
905633	3,3	20,6	0,4	0,1
905758	3,1	37,5	0,4	0,2

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп крыс, отправляли в Antech Diagnostics для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений параметров различных клеток крови, таких как WBC, RBC, и общего содержания гемоглобина. Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 77

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	HCT (%)	LYM (10^3/мкл)	MON (10^3/мкл)	EOS (10^3/мкл)	BAS (10^3/л)	NEU (10^3/л)	RET (10^3/л)
PBS	51	9	0,5	88	15	1,2	263

793406	47	14	2,1	101	53	3,3	156
904226	33	11	1,4	0	54	0,6	99
904628	42	21	3,0	18	167	1,3	176
905032	48	19	1,7	54	56	1,2	112
905373	43	19	1,4	18	49	0,9	216
905505	46	13	1,3	15	58	0,6	119
905521	44	11	1,3	17	24	2,5	37
905633	47	8	0,8	55	17	0,8	149
905758	50	24	3,7	37	74	2,1	128

Таблица 78

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	MCH (пг)	MCHC (г/дл)	MCV (фл)	PLT (10^3/мкл)	HGB	RBC (10^6/мкл)	WBC (10^3/мкл)
PBS	19	32	59	747	16	9	11
793406	18	33	55	625	15	9	20
904226	18	33	55	145	11	6	13
904628	18	32	55	220	13	8	26
905032	18	33	54	684	16	9	22
905373	17	32	55	619	14	8	21
905505	18	33	55	590	15	9	15
905521	17	34	52	799	15	9	15
905633	19	34	54	658	16	9	10
905758	18	33	53	559	17	10	30

Значения массы органов

В конце исследования измеряли значения массы печени, селезенки и почек и они представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали любые изменения значений массы органов, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 79

Значения массы органов (г)

ID	Печень	Почка	Селезенка

соединения	(г)	(г)	(г)
PBS	14,8	2,7	0,8
793406	13,5	2,5	1,0
904082	13,8	3,6	1,7
904226	13,4	3,2	2,2
904628	15,6	2,7	3,2
905032	10,6	2,6	1,2
905373	14,7	2,4	1,9
905505	14,0	2,6	1,5
905521	11,7	3,4	0,8
905633	13,3	2,3	1,2
905758	12,9	2,7	2,1

Исследование 2

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней каких-либо маркеров функции печени, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 80

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)
PBS	44	65
793444	59	89
903822	46	148
904101	55	89
904763	66	96

905139	212	447
905469	41	78
905634	135	112
905665	82	105

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции почек измеряли уровни остаточного азота мочевины (BUN) и креатинина в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 81

Маркеры функции почек у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	Альбумин (г/дл)	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Общ. бил. (мг/дл)
PBS	3,5	17,5	0,3	0,2
793444	3,3	18,7	0,3	0,2
903822	3,0	16,7	0,3	0,3
904101	3,5	21,4	0,4	0,2
904763	3,4	19,1	0,4	0,2
905139	4,0	21,0	0,4	2,5
905469	3,4	16,7	0,3	0,1
905634	3,5	19,3	0,4	0,2
905665	2,9	20,0	0,4	0,2

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп крыс, отправляли в Antech Diagnostics для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений различных параметров клеток крови, таких как WBC, RBC и общего содержания гемоглобина. Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали

олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. N.d. указывает на то, что параметр не измеряли для этого конкретного олигонуклеотида.

Таблица 82

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

ID соединения	WBC (тыс./мкл)	RBC (млн./мкл)	Лимфоцит (/мкл)	HCT (%)	Моноцит (/мкл)	Число тромбоцитов (тыс./мкл)
PBS	11	8,4	7781	53	30	687
793444	16	9,5	n.d.	55	n.d.	559
903822	13	6,5	12446	40	462	670
904101	13	8,7	11510	51	35	680
904763	10	8,3	8612	49	n.d.	785
905139	20	7,9	14922	46	274	769
905469	12	7,8	n.d.	49	n.d.	592
905634	12	8,6	10853	51	0	668
905665	13	9,1	6794	56	79	814

Значения массы органов

В конце исследования измеряли значения массы печени, селезенки и почек и они представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали любые изменения значений массы органов, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 83

Значения массы органов (г)

ID соединения	Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
PBS	18,7	3,0	0,9
793444	13,4	2,7	1,0
903822	16,0	3,2	2,9
904101	16,6	2,9	1,4
904763	18,0	2,6	1,2

905139	16,9	3,4	1,9
905469	18,4	2,9	1,9
905634	20,3	2,8	1,4
905665	16,5	3,0	1,4

Исследование 3

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней каких-либо маркеров функции печени, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 84

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Билирубин (мг/дл)
PBS	34	58	0,2
969162	41	119	0,2
972139	35	94	0,2
972002	41	83	0,2
972163	37	81	0,2
972116	31	59	0,1
972190	62	93	0,1
972268	336	286	0,8
969408	104	132	0,2
969361	240	386	0,4
969433	31	99	0,1
971997	50	84	0,2
969210	32	87	0,2

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции почек измеряли уровни остаточного азота мочевины (BUN) и креатинина в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 85

Уровни маркеров функции почек в плазме крови крыс линии Спрег-Доули

	BUN (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	Альбумин (г/дл)
PBS	17	0,2	3,3
969162	21	0,3	2,8
972139	67	0,8	2,8
972002	23	0,3	2,7
972163	19	0,3	2,9
972116	19	0,3	2,9
972190	19	0,3	3,0
972268	16	0,3	3,0
969408	19	0,3	3,2
969361	24	0,4	2,8
969433	21	0,3	2,7
971997	21	0,3	2,9
969210	19	0,3	3,1

Таблица 86

Уровни маркеров функции почек в моче крыс линии Спрег-Доули

	Креатинин (мг/дл)	Белок (мг/дл)	Соотношение Белок/Креатинин
PBS	121	113	1,0
969162	101	452	4,2
972139	61	283	4,0
972002	110	895	7,4

972163	96	394	4,0
972116	105	405	3,8
972190	109	261	2,4
972268	52	214	4,1
969408	51	147	3,0
969361	48	255	5,2
969433	51	224	4,3
971997	67	268	4,3
969210	86	338	3,9

Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп крыс, отправляли в Antech Diagnostics для измерений и анализа гематокрита (HCT), а также для измерений различных параметров клеток крови, таких как WBC, RBC и общего содержания гемоглобина. Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней любого из гематологических маркеров, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. N.d. указывает на то, что параметр не измеряли для этого конкретного олигонуклеотида.

Таблица 87

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

ID соединен	WBC (тыс./мкл)	RBC (млн./мкл	Лимфоцит (/мкл)	HCT (%)	Моноцит (/мкл)	Число тромбоцитов (тыс./мкл)
PBS	8	9	7035	51	252	725
969162	23	6	20273	36	2219	144
972139	20	6	16184	34	2500	427
972002	18	7	13972	43	1946	547
972163	25	8	22377	43	2302	556
972116	26	7	22581	42	1973	325
972190	9	8	8171	48	791	703
972268	20	8	16780	48	2237	737
969408	15	8	11733	46	1840	685
969361	32	7	25970	43	4802	230
969433	22	5	17649	31	2434	112
971997	24	7	20272	38	2077	458
969210	34	6	27724	37	3880	294

Значения массы органов

В конце исследования измеряли значения массы печени, селезенки и почек, а также значения массы тела, и они представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали любые изменения значений массы, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 88

Значения массы (г)

	Печень	Почка	Селезенка	BW
PBS	17	3,1	0,8	412
969162	17	3,3	3,3	358
972139	16	4,5	2,8	322
972002	24	3,8	2,5	365
972163	16	3,1	2,2	351
972116	17	3,5	2,8	357
972190	16	3,0	1,4	342
972268	17	2,9	1,4	355
969408	15	2,6	1,4	359
969361	17	2,6	2,9	344
969433	20	4,0	4,1	365
971997	16	2,6	2,3	355
969210	16	3,5	2,7	378

Пример 7. Дозозависимое подавление hAPOL1 в модели на трансгенных мышах

Описанных выше мышей, представляющих собой мышей, трансгенных по hAPOL1, выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для мышей Purina *ad libitum*. Животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 7 дней в исследовательской лаборатории перед началом эксперимента. Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) получали в забуференном солевом растворе (PBS) и стерилизовали путем фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,2 микрона. Олигонуклеотиды растворяли в 0,9% PBS для инъекций.

Исследование 1

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции cEt-гэпмеров 3-10-3 в дозе 5, 15 или 50 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель, всего 4 дозы, как указано в приведенных ниже таблицах. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS один раз в неделю в течение 4 недель. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

Мышей умерщвляли через 48 часов после последней дозы и экстрагировали РНК из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Два отдельных эксперимента проводили в сходных условиях, и результаты представлены в отдельных таблицах. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 89

Процент подавления mRNA hAPOL1 в почке трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем (эксперимент 1)

Недельная доза	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED_{50} (мг/кг/неделя)
ID соединения	% подавления hAPOL1			
793406	0	20	35	>50
793444	6	17	38	>50
903822	1	21	32	>50
904101	0	0	17	>50
904763	7	20	49	>50
905139	0	21	35	>50
905469	11	25	50	>50
905634	0	0	39	>50
905665	0	23	39	>50

Таблица 90

Процент подавления mRNA hAPOL1 в печени трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем (эксперимент 2)

Недельная доза	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED_{50} (мг/кг/неделя)
ID соединения	% подавления hAPOL			
793406	6	68	92	11,8
793444	9	29	73	26,5
903822	24	78	95	8,5
904101	0	19	70	32,8
904763	36	83	92	6,8
905139	39	73	93	7,0
905469	39	75	96	9,3
905634	13	72	93	9,3
905665	2	71	92	10,5

Исследование 2

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции cEt-гэпмеров 3-10-3 в дозе 5, 15 или 50 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель, всего 4 дозы, как указано в приведенных ниже таблицах. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS один раз в неделю в течение 4 недель. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

Мышей умерщвляли через 48 часов после последней дозы и экстрагировали РНК из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Два отдельных эксперимента проводили в сходных условиях, и результаты представлены в отдельных таблицах. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми

олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 91

Процент подавления mRNA hAPOL1 в почке трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем (эксперимент 1)

Недельная доза	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED50 (мг/кг/неделя)
ID соединения	% подавления hAPOL1			
793406	22	42	51	40,6
904082	33	50	61	18,1
904226	17	36	59	31,7
904628	33	41	50	>50
905032	22	15	45	>50
905373	26	50	35	>50
905505	22	52	57	23,6
905521	25	46	53	21,4
905633	18	16	48	>50
905758	27	27	49	>50

Таблица 92

Процент подавления mRNA hAPOL1 в печени трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем (эксперимент 2)

Недельная доза	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED_{50} (мг/кг/неделя)
ID соединения	% подавления hAPOL1			
793406	19	60	94	11,7
904082	54	81	94	4,4
904226	32	73	96	8,0
904628	57	70	91	3,7
905032	65	92	96	3,3
905373	39	84	35	>50

905505	28	83	92	7,6
905521	0	68	95	12,3
905633	0	18	79	21,9
905758	0	60	81	11,8

Исследование 3

Мышей, трансгенных по hAPOL1, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции модифицированного олигонуклеотида в дозе 1,5, 5, 15 или 50 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель, всего 4 дозы, как указано в приведенных ниже таблицах. Одна группа мышей получала подкожные инъекции PBS один раз в неделю в течение 4 недель. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

Мышей умерщвляли через 48 часов после последней дозы и экстрагировали РНК из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPO1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 93

Процент подавления mRNA hAPOL1 в почке трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем

Недельная доза	1,5 мг/кг	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED_{40} (мг/кг/неделя)
ID соединения		% подавления hAPOL1			
793406	0	33	43	60	13,7
904763	19	29	52	62	9,3
905469	20	26	34	59	15,9
905505	28	23	45	47	>50
905634	9	16	27	45	>50
905665	12	30	45	56	13,2
972163	0	32	45	60	13,5

972190	13	27	46	57	13,1

Таблица 94

Процент подавления mRNA hAPOL1 в печени трансгенной мыши по сравнению с PBS-контролем

Недельная доза	1,5 мг/кг	5 мг/кг	15 мг/кг	50 мг/кг	ED_{50} (мг/кг/неделя)
ID соединения	% подавления hAPOL1				
793406	4	58	61	96	6,4
904763	17	42	72	93	5,4
905469	31	37	61	96	7,0
905505	15	45	78	95	5,7
905634	2	32	48	72	15,8
905665	3	43	79	91	5,4
972163	14	60	85	93	4,2
972190	18	48	83	92	5,1

Пример 8. Подтверждение дозозависимого антисмыслового подавления для лидерных соединений для человека, нацеливающихся на APOL1 в клетках A431

Гэпмеры, выбранные из исследований, описанных выше, тестировали в различных дозах на клетках A431.

Исследование 1

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенной ниже таблице. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 95

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	**% подавления**					**IC_{50} (мкМ)**
	8 нМ	**40 нМ**	**200 нМ**	**1000 нМ**	**5000 нМ**	
905505	22	69	92	97	97	0,02
905373	13	55	92	98	98	0,03
905634	10	41	86	97	98	0,05
793406	6	15	53	84	93	0,19
905633	21	68	94	98	98	0,02
904763	11	37	81	96	97	0,06

Исследование 2

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмысловых олигонуклеотидов, как указано в приведенной ниже таблице. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 96

Многодозовый анализ для подтверждения лидерных соединений

Номер соединения	**Химические характеристики**	**% подавления**					**IC_{50} (мкМ)**
		8 нМ	**40 нМ**	**200 нМ**	**1000 нМ**	**5000 нМ**	
793406	kkk-10-kkk	4	11	41	72	88	0,34

904763	kkk-10-kkk	6	23	63	93	98	0,12
905469	kkk-10-kkk	9	15	48	81	94	0,22
905505	kkk-10-kkk	0	35	81	95	98	0,07
905634	kkk-10-kkk	7	18	59	86	93	0,15
905665	kkk-10-kkk	7	11	56	82	93	0,19
972163	kkk-9-kkke	2	36	85	95	95	0,06
972190	kkk-9-kkke	2	24	69	94	99	0,10

Пример 9. Эффект антисмысловых олигонуклеотидов ISIS, нацеливающихся на APOL1 человека, у макаков-крабоедов

Макаков-крабоедов обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS, отобранными после исследований, описанных в примерах выше. Оценивали эффективность и переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, а также их фармакокинетический профиль в печени и почках. Сообщается, что макаки-крабоеды имеют псевдоген APOL1.

Тестируемые антисмысловые олигонуклеотиды для человека перекрестно реагируют с геномной последовательностью макака-крабоеда (последовательностью, комплементарной последовательности с № доступа в GENBANK NC_022281.1 с отсеченными нуклеотидами 15021761-15036414, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 1949). Чем большей является комплементарность между олигонуклеотидом для человека и последовательностью макака-крабоеда, тем большей является вероятность того, что олигонуклеотид для человека может перекрестно реагировать с последовательностью макака-крабоеда. Стартовые сайты и стоп-сайты для каждого олигонуклеотида, нацеленного на SEQ ID NO: 1949, представлены в таблице ниже. "Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности гена макака-крабоеда, на которую нацелен гэпмер. ‘Несовпадения' указывают на количество нуклеиновых оснований олигонуклеотида для человека, которые не совпадают с последовательностью гена макака-крабоеда по всей его длине.

Таблица 97

Антисмысловые олигонуклеотиды, комплементарные геномной последовательности APOL1 макака-крабоеда (SEQ ID NO: 1949)

ID соединения	Стартовый сайт	Несовпадения	Химические характеристики	SEQ ID

	мишени			NO
793406	9979	1	kkk-d10-kkk	13
904763	8065	0	kkk-d10-kkk	1095
905469	9836	2	kkk-d10-kkk	1730
905505	9999	3	kkk-d10-kkk	76
905634	10424	2	kkk-d10-kkk	1326
905665	10821	3	kkk-d10-kkk	81
972190	8066	0	kkk-d9-kkke	1164
972163	15761, 16086	2	kkk-d9-kkke	1925

Обработка

До начала исследования обезьян содержали на карантине, в течение которого проводили ежедневное обследование общего состояния здоровья у животных. Возраст каждой из обезьян составлял 2-4 года, и масса тела – 2-4 кг. Восьми группам по 4 случайным образом распределенных самца макаков-крабоедов в каждой вводили 30 мг/кг модифицированного олигонуклеотида или PBS один раз в неделю в течение 12 недель. Одна группа обезьян получала дозу физиологического раствора один раз в неделю в течение 12 недель. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами. Примерно через 48 часов после последней дозы обезьян умерщвляли и отбирали ткани для анализа.

Оценка переносимости основывалась на клинических наблюдениях, значениях массы тела, потреблении пищи и клинической патологии. Проводили полную аутопсию с регистрацией любых макроскопических аномалий. Заключительную аутопсию проводили в день 85. Измеряли значения массы органов. Кроме того, для токсикокинетической оценки отбирали кровь, CSF и ткани (при аутопсии). Протоколы, описанные в данном примере, были одобрены Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных (IACUC).

Снижение уровня мишени

Анализ РНК

RNA экстрагировали из печени для ПЦР-анализа экспрессии mRNA cynoAPOL1 в реальном времени. RTS35787 (прямая последовательность: CTCCTGCTGAGTGACCATAAAG (SEQ ID NO: 1945); обратная последовательность: GGACTTCTTCGAGCCAGTTT (SEQ ID NO: 1946); последовательность зонда: AGAGTGGTGGCTACTGCTGAACTG (SEQ ID NO: 1947)) применяли для определения APOL1 макака-крабоеда. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с контролем в виде физиологического раствора, нормализованного по циклофилину A обезьяны. Как показано в таблице ниже, в случае некоторых олигонуклеотидов обработка модифицированными олигонуклеотидами приводила к снижению уровня mRNA APOL1 макака-крабоеда по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 98

Подавление APOL1 макака-крабоеда по сравнению с PBS-контролем

ID соединения	Несовпадение с последовательностью макака-крабоеда	% подавления
793406	1	40
904763	0	74
905469	2	0
905505	3	0
905634	2	91
905665	3	0
972163	2	0
972190	0	93

Исследования переносимости

Измерения массы тела и органов

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении общего состояния здоровья животных измеряли значения массы тела и органов. Значения массы тела измеряли в день 84 и они представлены в приведенной ниже таблице. После эвтаназии измеряли значения массы органов, и данные также представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что эффект обработки антисмысловыми олигонуклеотидами в отношении значений массы тела и органов находился в пределах ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, обработка с

помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения значений массы тела и органов обезьян.

Таблица 99

Значения массы тела и органов у макаков-крабоедов после 12 недель обработки модифицированным олигонуклеотидом

	Масса тела (г)	Сердце (г)	Почка (г)	Селезенка (г)	Тимус (г)	Печень с желчным пузырем (г)
PBS	2473	9,7	12,6	2,3	3,5	50
793406	2419	9,1	11,9	3,5	3,0	53
904763	2511	9,5	14,3	2,9	4,0	56
905469	2395	9,3	16,0	3,5	2,5	59
905505	2550	9,4	12,9	4,7	4,5	65
905634	2488	9,8	14,7	3,6	3,2	61
905665	2462	9,8	14,2	3,9	4,1	56
972163	2606	10,8	14,8	3,3	4,2	68
972190	2666	11,0	14,6	3,0	3,6	64

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени, образцы крови отбирали у всех исследуемых групп. Отбор образцов крови проводили путем бедренной венепункции через 48 часов после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K_2-EDTA, которые центрифугировали для получения плазмы крови. Уровни различных маркеров функции печени измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Измеряли уровни ALT и AST в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Сходным образом измеряли уровни билирубина, маркера функции печени, и результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что антисмысловые олигонуклеотиды не оказывают эффекта в отношении функции печени, выходящего за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых

олигонуклеотидов. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения функции печени.

Таблица 100

Маркеры функции печени в плазме крови у макака-крабоеда

	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Билирубин (мг/дл)	Альбумин (г/дл)
PBS	37	57	0,3	4,3
793406	59	55	0,3	4,3
904763	50	48	0,3	4,4
905469	54	68	0,2	3,9
905505	46	54	0,2	4,1
905634	566	417	0,5	4,1
905665	57	80	0,3	4,3
972163	58	81	0,2	4,1
972190	47	46	0,2	4,2

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции почек образцы крови отбирали у всех исследуемых групп. Отбор образцов крови проводили путем бедренной венепункции через 48 часов после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K_2-EDTA, которые центрифугировали для получения плазмы крови. Уровни BUN и креатинина измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице.

Также перед умерщвлением проводили анализ мочи с помощью анализатора COBAS U 411, тест-полосок для мочи Combur 10 Test M (Roche, Германия) и автоматического химического анализатора Toshiba 120 FR (Toshiba Co., Япония). Мочу тестировали в отношении содержания калия (U-K), микропротеина (UTP), креатинина (UCRE), альбумина (UALB), хлора (Ca), натрия (Na) и рассчитывали соотношение белок/креатинин (P/C). Результаты представлены в приведенных ниже таблицах.

Данные биохимического анализа плазмы крови и мочи указывают на то, что большинство олигонуклеотидов ISIS не оказывали какого-либо эффекта в отношении

функции почек, выходящего за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения функции почек.

Таблица 101

Уровни BUN и креатинина в плазме крови (мг/дл) у макаков-крабоедов

	BUN	Креатинин
Физиологический раствор	25	0,7
793406	24	1,0
904763	25	0,7
905469	28	0,8
905505	27	0,9
905634	27	1,0
905665	24	0,8
972163	30	0,8
972190	20	0,8

Таблица 102

Уровни в моче у макаков-крабоедов

	P/C (соотношение)	Креатинин (мг/дл)	Альбумин (мг/дл)
Физиологический раствор	0,08	84	0,3
793406	0,14	71	1,7
904763	0,04	44	0,03
905469	0,10	52	0,2
905505	0,02	77	0,1
905634	0,06	106	0,5
905665	0,04	124	0,4
972163	0,01	69	0,2
972190	0,03	34	0,01

Гематология

Для оценки наличия у макаков-крабоедов каких-либо эффектов олигонуклеотидов ISIS в отношении гематологических параметров, у каждого из доступных исследуемых животных отбирали примерно по 1,3 мл крови в пробирки, содержащие K_2-EDTA. Образцы анализировали в отношении числа эритроцитов (RBC), числа лейкоцитов (WBC), числа отдельных разновидностей лейкоцитов, как, например, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также в отношении числа тромбоцитов, содержания гемоглобина и гематокрита с помощью гематологического анализатора ADVIA120 (Bayer, США). Данные представлены в приведенных ниже таблицах.

Данные указывают на то, что олигонуклеотиды не обуславливали каких-либо изменений гематологических параметров, выходящих за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов в такой дозе. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения гематологических параметров.

Таблица 103

Число клеток крови у макаков-крабоедов

	RBC (x 10^6/мкл)	Тромбоциты (x 10^3/мкл)	WBC (x 10^3/мкл)	Нейтрофилы (x 10^3/мкл)	Лимфоциты (x 10^3/мкл)	Моноциты (x 10^3/мкл)
Физиологический раствор	5,9	380	8,7	2,5	5,8	0,2
793406	6,8	437	11,1	4,4	6,2	0,3
904763	6,1	412	10,6	5,2	5,0	0,2
905469	5,6	483	9,8	6,1	3,4	0,2
905505	5,8	400	13,2	5,5	7,0	0,4
905634	6,3	340	9,9	4,0	5,2	0,3
905665	6,0	440	8,3	2,8	5,0	0,2
972163	5,9	377	11,5	5,4	5,5	0,3
972190	6,0	392	10,5	4,5	5,6	0,3

Таблица 104

Гематологические параметры у макаков-крабоедов

	Гемоглобин (г/дл)	HCT (%)
Физиологический	14	44

раствор		
793406	15	47
904763	14	45
905469	12	41
905505	13	42
905634	14	46
905665	13	43
972163	13	44
972190	13	43

С-реактивный белок и активация С3

Для оценки любого воспалительного эффекта олигонуклеотидов ISIS у макаков-крабоедов, проводили отбор образцов крови для анализа. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. У каждого животного отбирали примерно 1,5 мл крови в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки крови. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение минимум 90 мин. и затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. при комнатной температуре для получения сыворотки крови. Уровни С3 измеряли для оценки активации комплемента в результате обработки олигонуклеотидами. Уровень С-реактивного белка (CRP), который синтезируется в печени и который служит маркером воспаления, измеряли с помощью химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты указывают на то, что обработка с помощью ISIS 972190 не вызывала какого-либо воспаления у обезьян.

Таблица 105

Уровни С-реакционно белка (мг/л) в плазме крови у макака-крабоеда

	CRP
Физиологический раствор	1,7
793406	1,4
904763	2,4
905469	8,4
905505	4,1
905634	6,7

905665	10,7
972163	4,7
972190	9,5

Анализ концентрации олигонуклеотидов

Проводили количественный анализ концентрации каждого антисмыслового олигонуклеотида в разных органах. Большинство олигонуклеотидов характеризовалось приемлемым фармакокинетическим профилем в печени и почке.

Таблица 106

Концентрация антисмыслового олигонуклеотида (мкг/г ткани)

№ ISIS	Печень	Почка
793406	349	1253
904763	296	982
905469	288	2636
905505	547	1712
905634	516	2307
905665	392	942
972163	553	2054
972190	978	2654

В целом результаты исследования указывают на то, что ISIS 972190 является наиболее эффективным и хорошо переносимым соединением из тех, которые тестировали в отношении подавления APOL1, и является важным кандидатом для лечения APOL1-ассоциированных заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину—8-80 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941.

2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 13-1941.

4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APOL1, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2, где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 2.

5. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 связанных нуклеозидов и в пределах нуклеозидов 5854-5869, 5855-5870, 8164-8179, 8306-8321, 8321-8336, 8744-8759, 8829-8844 или 14342-14357 являющийся комплементарным SEQ ID NO: 2.

6. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925.

7. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарным SEQ ID NO: 1.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из по меньшей мере одной модифицированной межнуклеозидной связи, по меньшей мере одного модифицированного сахара и по меньшей мере одного модифицированного нуклеинового основания.

10. Соединение по п. 9, где модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

11. Соединение по п. 9 или п. 10, где модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

12. Соединение по п. 11, где бициклический сахар выбран из группы, состоящей из 4'-(CH2)-O-2' (LNA), 4'-(CH2)2-O-2' (ENA) и 4'-CH(CH3)-O-2' (cEt).

13. Соединение по п. 11, где модифицированный сахар представляет собой 2'-O-метоксиэтил.

14. Соединение по любому из пп. 9-13, где модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

16. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 8-80 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где соединение является однонитевым.

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где соединение является двухнитевым.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где соединение содержит рибонуклеотиды.

20. Соединение по любому из пп. 1-18, где соединение содержит дезоксирибонуклеотиды.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

22. Соединение по любому из пп. 1-20, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов.

23. Соединение по любому из пп. 1-20, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-30 связанных нуклеозидов.

24. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: SEQ ID NO: 13, 1095, 1730, 76, 1326 и 81, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где 5'-концевой и 3'-концевой фланговые сегменты содержат cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

25. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164 и 1925, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид, cEt-нуклеозид и 2'-O-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

26. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой: Tks Tks Tks Tds Gds Tds Ads Ads Gds Tds Gds mCds Aks Aks mCks mCe, где

A = аденин,

mC = 5-метилцитозин,

G = гуанин,

T = тимин,

e = 2'-O-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид,

k = cEt-модифицированный нуклеозид,

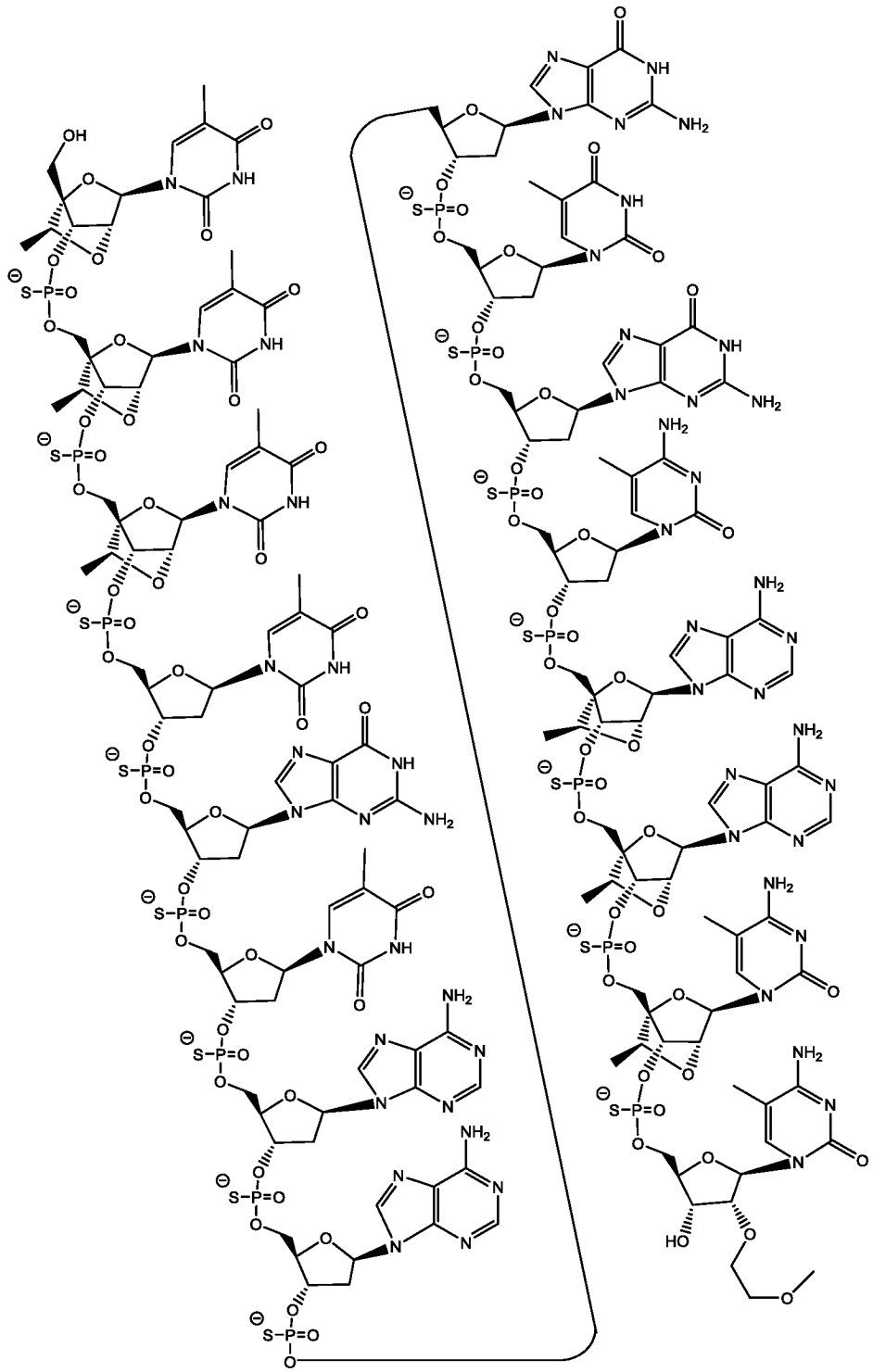
d = 2'-дезоксинуклеозид и

s = фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

27. Соединение по пп. 1-30, где модифицированный олигонуклеотид представляет собой соль.

28. Соединение по п. 27, где соль представляет собой натриевую соль.

29. Соединение в соответствии со следующей формулой:



или его соль.

30. Соединение, состоящее из модифицированного олигонуклеотида, где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и состоит из последовательности под SEQ ID NO: 1164, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из

гэп-сегмента, состоящего из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевого флангового сегмента, состоящего из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевого флангового сегмента, состоящего из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент состоит из cEt-нуклеозидов; где 3'-концевой фланговый сегмент состоит из cEt-нуклеозида, cEt-нуклеозида, cEt-нуклеозида и 2'-O-метоксиэтилнуклеозида в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

31. Соединение по п. 30, где олигонуклеотид представляет собой соль.

32. Соединение по п. 31, где соль представляет собой натриевую солью.

33. Соединение, состоящее из фармацевтически приемлемой соли любого из соединений по пп. 1-32.

34. Соединение по п. 33, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

35. Соединение по п. 33, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

36. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-35 и фармацевтически приемлемый носитель.

37. Композиция, содержащая соединение или модифицированный олигонуклеотид по любому из предыдущих пунктов, для применения в терапии.

38. Способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1 у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, нацеленного на APOL1, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений заболевания.

39. Способ введения соединения по пп. 1-35 или композиции по п. 36 индивидууму, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития.

40. Способ по п. 39, где соединение представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1.

41. Способ по п. 39 или п. 40, где заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии,

серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

42. Способ по любому из пп. 39-41, где введение соединения обеспечивает подавление или снижение выраженности любого из отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности или обеспечивает улучшение в отношении любого из них.

43. Способ подавления экспрессии APOL1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, нацеленным на APOL1, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOL1 в клетке.

44. Способ по п. 43, где клетка находится в почке индивидуума.

45. Способ по п. 44, где у индивидуума имеется одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания или для которого существует риск его развития.

46. Способ снижения выраженности или подавления любого из отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития, включающий введение соединения, нацеленного на APOL1, индивидууму, за счет чего обеспечивается снижение выраженности или подавление любого из отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности у индивидуума.

47. Способ по п. 46, где у индивидуума имеется одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD

и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания или для которого существует риск его развития.

48. Способ по любому из пп. 43-47, где соединение представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1.

49. Способ по любому из пп. 39-48, где соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-35 или композицию по любому из п. 36 и п. 37.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где соединение вводят парентерально.

51. Применение соединения, нацеленного на APOL1, для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1.

52. Применение по п. 51, где заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

53. Применение по п. 51 или п. 52, где соединение представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1.

54. Применение по любому из пп. 51-53, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-35 или композицией по любому из п. 36 и п. 37.

55. Применение соединения, нацеленного на APOL1, для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1.

56. Применение по п. 55, где заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

57. Применение по п. 55 или п. 56, где соединение представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1.

58. Применение по любому из пп. 55-57, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-35 или композицией по любому из п. 36 и п. 37.

59. Применение соединения, нацеленного на APOL1, для получения лекарственного препарата для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APOL1.

60. Применение по п. 59, где заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, CKD, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

61. Применение по п. 59 или п. 60, где соединение представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1.

62. Применение по любому из пп. 59-61, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-35 или композицией по любому из п. 36 и п. 37.