

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044295**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.14

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

(21) Номер заявки
202092748

(22) Дата подачи заявки
2019.05.21

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ APOL1**

(31) **62/674,865**

(56) WO-A2-2008050329
WO-A2-2015010135
US-A1-20160003808

(32) **2018.05.22**

(33) **US**

(43) **2021.04.19**

(86) **PCT/US2019/033244**

(87) **WO 2019/226611 2019.11.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**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 изобретении 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.

044295

B1

044295
B1

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 кб. 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.

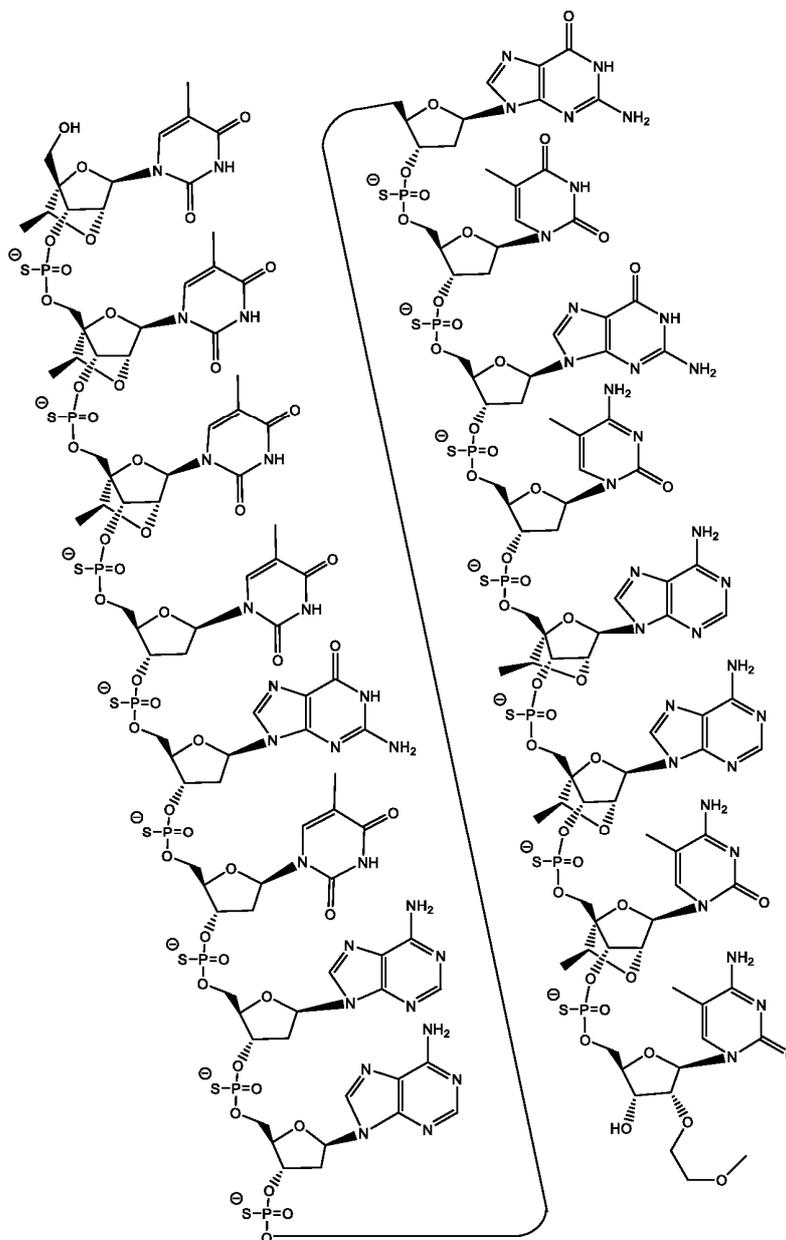
Предпосылки изобретения

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 (СКД), 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 СКД (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 СКД, 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 СКД. 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 одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение в соответствии со следующей формулой (SEQ ID NO: 1164):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, содержащее модифицированный олигонуклеотид, где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

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 сEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид, сEt-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 одном воплощении соединения по изобретению фармацевтически приемлемая соль такого соединения представляет собой натриевую соль.

В еще одном воплощении соединения по изобретению фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содер-

жащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ подавления экспрессии APO1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по изобретению, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APO1 в клетке.

В одном воплощении способа по изобретению клетка находится в почке индивидуума.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения по изобретению для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APO1.

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'-Н(Н)-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'-МОЕ) относится к а 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ вместо 2'-ОН группы рибозильного кольца. 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар является модифицированным сахаром.

"2'-МОЕ-нуклеозид" (также 2'-О-метоксиэтилнуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-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 Н или ОН.

"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 $\pm 10\%$ от значения. Например, если указано, что "соединения осуществляли подавление APO1 на по меньшей мере приблизительно 70%", подразумевается, что уровни APO1 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 одонитевые 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.

"5'Et" 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(CH₃)-O-2' и при этом метильная группа мостика находится в S-конфигурации.

"сEt-нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий сEt-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'-О-метоксиэтилнуклеотидами химически отличается от области с нуклеотидами без 2'-О-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 обеих 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 (А) и тимин (Т), аденин (А) и урацил (U), цитозин (С) 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. 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, предостав-

ляемое 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 H, расположенную между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, где нуклеозиды, образующие внутреннюю область, химически отличаются от 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 олигонуклео-

тидов. 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 APO1 может означать увеличение или уменьшение уровня РНК APO1 и/или белка APO1 в клетке, ткани, органе или организме. "Модулятор" осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, соединение для APO1 может представлять собой модулятор, который обеспечивает уменьшение количества РНК APO1 и/или белка APO1 в клетке, ткани, органе или организме.

"МОЕ" 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), одонитевые 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 (А), тимин (Т), цитозин (С), 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 неметиловых 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.

"Пролечарство" означает соединение в форме вне организма, которое при введении индивидууму метаболизируется до другой формы внутри его организма или клеток. В определенных вариантах осуществления метаболитизированная форма является активной или более активной формой соединения (например, лекарственного средства). Как правило, превращение пролечарства 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 соедине-

ние 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 фосфоатную межнуклеозидную связь.

"Сахарный компонент" означает немодифицированный сахарный компонент или модифицированный сахарный компонент. "Немодифицированный сахарный компонент" или "немодифицированный сахар" означает 2'-ОН(Н)-рибозильный компонент, обнаруживаемый в РНК ("немодифицированный сахарный компонент РНК"), или 2'-Н(Н)-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 небциклические сахара.

"Имитатор сахара" означает модифицированный сахарный компонент, отличный от фуранозильного компонента, который может связывать нуклеиновое основание с другой группой, такой как 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 инди-

видуума.

"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), NM145343.2 (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 одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. 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 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. 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 16 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 соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 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 SEQ ID NO: 1164.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164.

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'-О-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 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под SEQ ID NO: 1164. 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.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16 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 сEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид и 2'-О-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 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'-О-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид, k=сEt-модифицированный нуклеозид, d=2'-дезоксинуклеозид и s=фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

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

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, СКД, 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, СКД, 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 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введения 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, профилактики или предупреждение таких.

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 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения 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, профилактики или предупреждение таких. 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, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерио-нефросклероза, 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 такого. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. 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 одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введения 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, профилактики 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, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения 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, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нук-

леозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения 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, СКД, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, ESKD или другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения 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, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олиго-

нуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения 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 соединения представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевания представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения 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, СКД, 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 заболевания представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления со-

единение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединения может быть нацеленным на APO1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, например модифицированного олигонуклеотида 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 дезокси-нуклеозидов; 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 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 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 соединения содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1164, 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 соединения содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую или состоящую из последовательности, упомянутой под SEQ ID NO: 1164, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

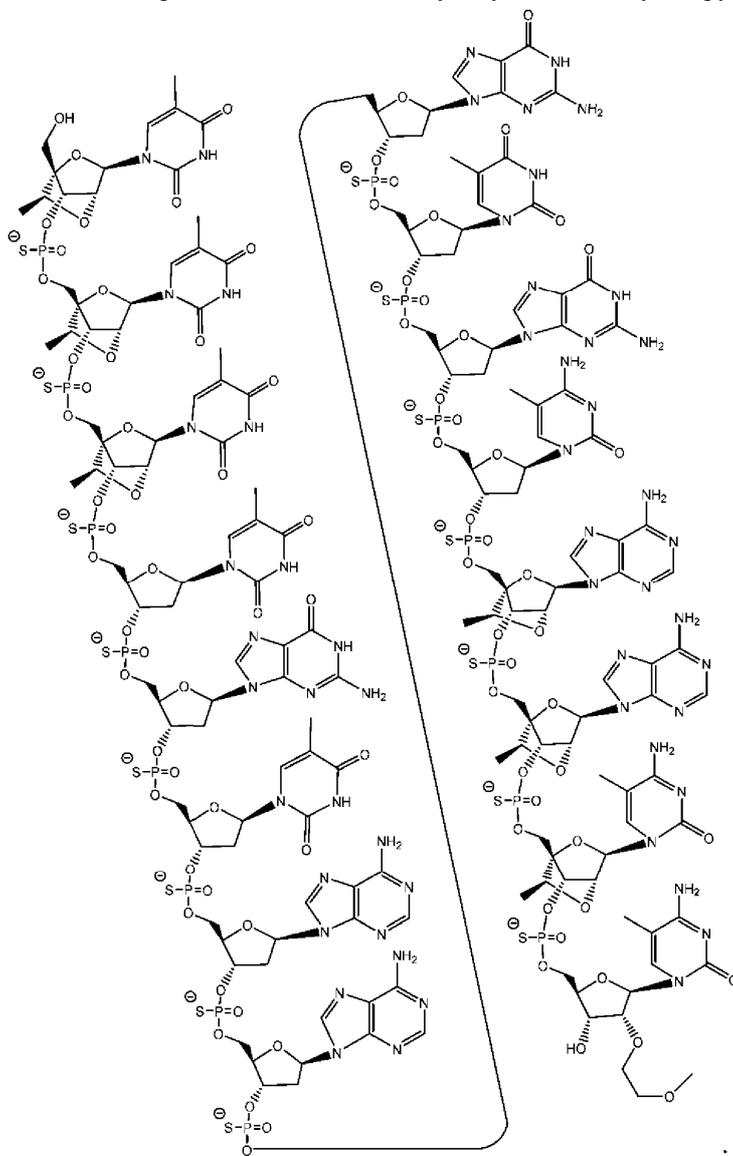
гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

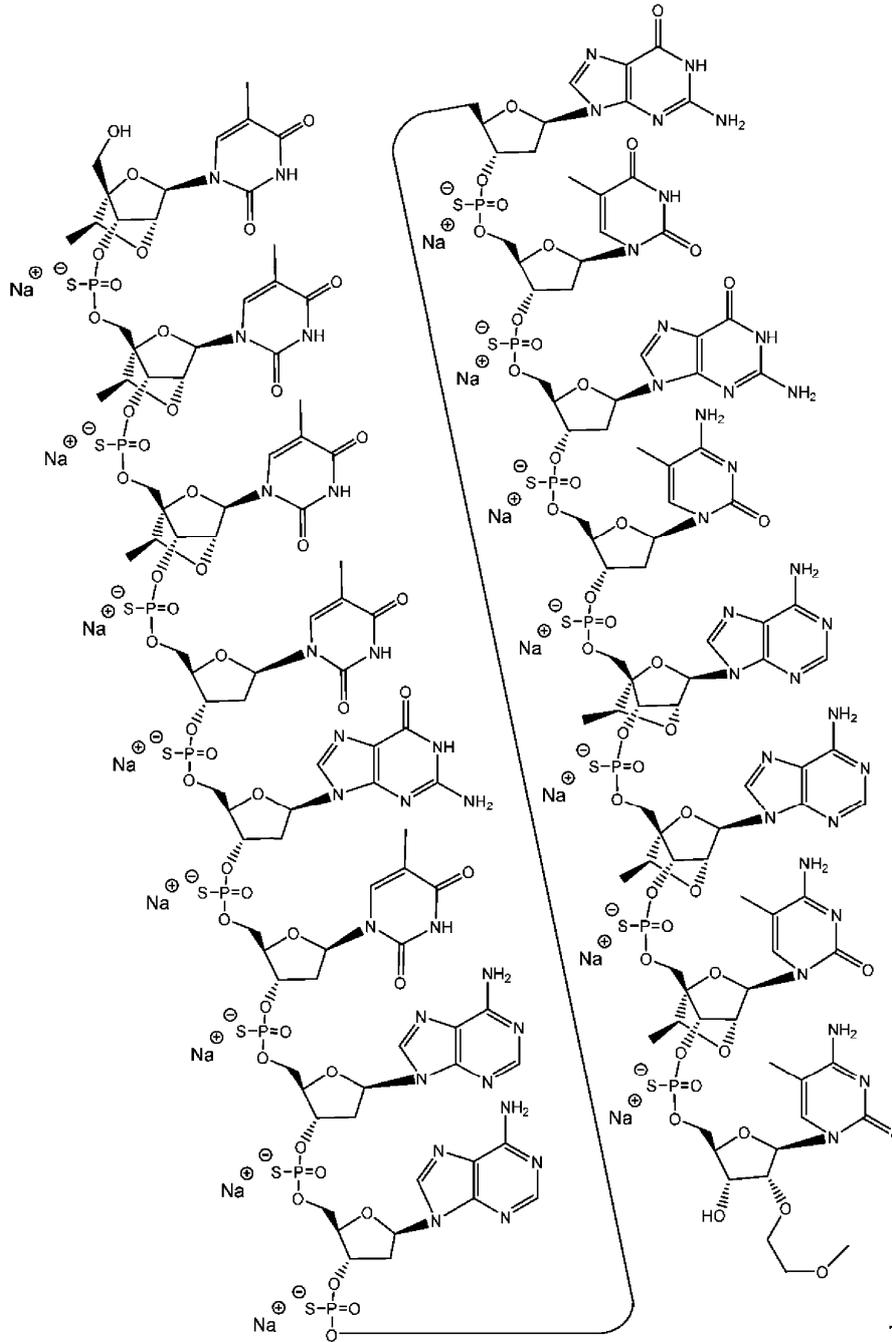
3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов; где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-

концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид и 2'-О-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

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 соединения можно вводить парентерально. Например, в определенных вариантах осуществления соединения можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутривentricularное 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 соединения, 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 соединения или антисмысловое соединение является одонитевым. Такое одонитевое соединение или антисмысловое соединение содержит олигомерное со-

единение 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 антисмысловый олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид однонитового 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 тиминное нуклеиновое основание в модифицированном олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных вариантах осуществления соединения содержат 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 16 связанных нуклеозидов, и второй модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из SEQ ID NO: 1164.

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных субъединиц.

В определенных вариантах осуществления соединения 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 APO1, 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 олигонуклео-

тид, 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 соединения, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APO1. В определенных вариантах осуществления соединения может быть двухнитевым. В определенных вариантах осуществления соединения содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 16 смежных нуклеиновых оснований из SEQ ID NO: 1164, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединения содержит первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединения содержит рибонуклеотиды, при этом первая нить содержит урацил (U) вместо тимина (T) в SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит (i) первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в APO1, на который нацелена SEQ ID NO: 1164, и (ii) вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединения 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 соединения содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления соединения 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 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения, представляющего собой dsRNA. В определенных вариантах осуществления соединения 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 соединения 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 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления первая или вторая нить соединения может содержать конъюгированную группу.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APO1. В определенных вариантах осуществления соединения является однонитевым. В определенных вариантах осуществления такое соединение представляет собой однонитевое соединение для RNAi (ssRNAi). В определенных вариантах осуществления соединения содержит фрагмент из по меньшей мере 16 смежных нуклеиновых оснований из SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединения содержит рибонуклеотиды, при этом урацил (U) распо-

лагается на месте тимина (Т) в SEQ ID NO: 1164. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в APOL1, на который нацелена SEQ ID NO: 1164. 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'-ОМе). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-ОМе-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-ОМе-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 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 соединения соединение содержит кэпированную нить, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г. В определенных вариантах осуществления соединения состоит из 16 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединения 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 гибридизоваться 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 гибридизуется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами-мишенями, что приводит к одной или нескольким формам желаемой антисмысловой активности, и не гибридизуется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, или не гибридизуется 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. РНКазы Н представляют 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 гибридикация соединений, описанных в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных подобных вариантах осуществления гибридикация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению сплайсинга нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления гибридикация 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 гибридикация 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 нуклеино-

вой 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 состоит 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), NM145343.2 (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 гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут специфически гибридизоваться 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 (А) и тимин (Т), аденин (А) и урацил (U), цитозин (С) 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 бессмысловые 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 гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, соединение может гибридизоваться 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 шпильчатой структуры).

В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенных 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 до-

кументе, 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 гибридизоваться, будет комплементарным на 90 процентов. В этом примере остальные некомплемтарные 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 некомплемтарных 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 гэмперный 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 гэмперный 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 некомплемтарного нуклеинового основания может находиться на 5'-конце или на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, некомплемтарные 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 не-смежными. В одном варианте осуществления некомплементарное нуклеиновое основание расположено во фланговом сегменте гзпмерного олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 16 нуклеиновых оснований, 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 16 нуклеиновых оснований, 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 бессмысловые 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).

А. 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'-OCH₃ ("OMe" или "О-метил") и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, amino, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀-алкокси, замещенного O-C₁-C₁₀-алкокси, O-C₁-C₁₀-алкила, замещенного O-C₁-C₁₀-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(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=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 C₁-C₁₀-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, amino, алкокси, карбокси, бензила, фенил, нитро (NO₂), тиола, тиаалкокси, тиаалкила, 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'-метилмодифицированными 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, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=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 C₁-C₁₀-алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небциклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небциклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCH₃ и OCH₂CH₂OCH₃.

Нуклеозиды, содержащие модифицированные сахарные компоненты, такие как небциклические 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'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (называемый "конформационно ограничивающим этилом" или "сEt" в S-конфигурации), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("конформационно ограничивающий МОЕ" или "сМОЕ") 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(CH₃)(CH₃)-O-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и его аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см., например, Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-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'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂-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, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, алициклический C₅-C₇-радикал, замещенный алициклический C₅-C₇-радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂-аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂-аминоалкил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные компоненты известны из уровня техники, см., например:

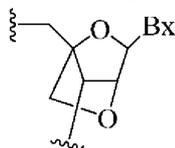
Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., *J.*

Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al.,

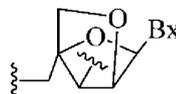
Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97,

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'-CH₂-O-2'



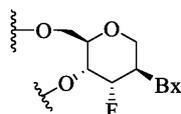
α -L-LNA (α -L-конфигурация)
мостик = 4'-CH₂-O-2'

α -L-метиленокси-модифицированные (4'-CH₂-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, 27, 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).

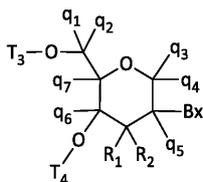
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой имитаторы сахаров. В определенных подобных вариантах осуществления атом кислорода в сахарном компоненте заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных подобных вариантах осуществления такие 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 ("ТНР"). 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-ТНР или 3'-фтортетрагидропираном) и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения ТНР следующей формулы:



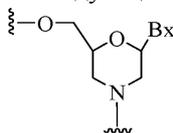
где независимо для каждого указанного модифицированного ТНР-нуклеозида:

Bx представляет собой компонент, являющийся нуклеиновым основанием;

каждый из T₃ и T₄ независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, а другой из T₃ и T₄ представляет собой H, защитную группу для гидроксильной группы, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу; каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, замещенный C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, замещенный C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или замещенный C₂-C₆алкинил; и каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, а каждый из J₁, J₂, и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ является отличным от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где один из R₁ и R₂ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой F, а R₂ представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метокси, а R₂ представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метоксиэтокси, а R₂ 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, 77, 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 не-

сколько 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 0-6-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(С≡С-СН₃)-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-дезазаденином, 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.

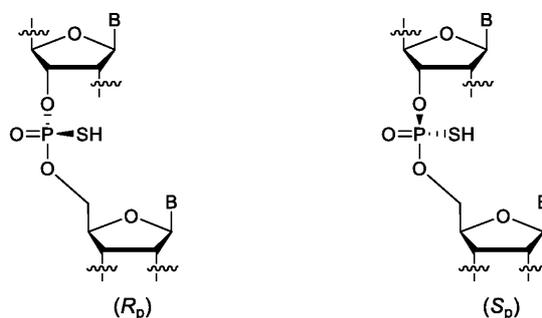
В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APO1, содержат один или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5'-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления 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 модифициро-

ванных 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 (Sp)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфотиоат в (Rp)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (Rp)- и/или (Sp)-фосфотиоаты, предусматривают одну или более из следующих формул соответственно, где "B" указывает на нуклеиновое основание:



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 APO1, 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 метил- и метилиминогруппы ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$), тиодифирную, тиокарбаматную ($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$); силоксановую ($-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$) и N,N' -диметилгидразиновую ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$) 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 ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-5'$), 3-амидную ($3'-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-5'$), 4-амидную ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-5'$), ацетальную ($3'-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$), метоксипропильную и тиоацетальную связи ($3'-\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$). 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 CH_2 .

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 гэта. В таких вариантах осуществления межнуклеозидные связи в каждой из двух фланговых областей отличаются от межнуклеозидных связей в области гэта. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи во флангах являются фосфодифирными, а межнуклеозидные связи в гэта являются фосфотиоатными. Нуклеозидный мотив выбирают независимо, так что такие олигонуклеотиды, имеющие мотив из межнуклеозидных связей, содержащий гэта, могут иметь или не иметь нуклеозидный мотив, содержащий гэта, и если они действительно имеют нуклеозидный мотив, содержащий гэта, то длина флангов и гэта 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 олигонуклеотидов 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 фосфодифирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодифирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере 6 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере 8 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере 10 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 6 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 8 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 10 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотидов 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 гэтамерный 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 гэта олигонуклеотида, имеющего гэтамерный 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).

а. 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 гэмперный мотив, которая содержит две внешние области, или "фланги", и центральную или внутреннюю область, или "гэп", или состоят из нее. Три области гэмперного 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 гэмпер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-фланга отличается от сахарного мотива 3'-фланга (асимметричный гэмпер).

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

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

В определенных вариантах осуществления гэмпер является дезоксигэмпером. В таких вариантах

осуществления нуклеозиды со стороны гэта от каждой точки сочленения фланга и гэта являются немодифицированными 2'-дезоксинуклеозидами, а нуклеозиды со стороны фланга от каждой точки сочленения фланга и гэта являются модифицированными нуклеозидами. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта 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 является 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 гэтмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание. В определенных подобных вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэтмерный 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 гэтмер, 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 гэтмер, а мотив из межнук-

леозидной 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 (Sp)-фосфотиоаты, и гэта содержит по меньшей мере один мотив Sp, Sp, Rp. 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 гэтамерный мотив из сахаров, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или не соответствовать гэтамерному характеру модификаций сахаров. Например, межнуклеозидные связи во фланговых областях гэтамера из сахаров могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же, как межнуклеозидные связи в области гэта мотива из сахаров, или отличными от них. Аналогичным образом, такие гэтамерные олигонуклеотиды могут содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гэтамерного 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, А, В и С, где область А состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, область В состоит из 6-10 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, и область С состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров. Такие варианты осуществления не включают модифицированные олигонуклеотиды, в которых каждая из А и С состоит из 6 связанных нуклеозидов, а В состоит из 10 связанных нуклеозидов (несмотря на то, что эти количества нуклеозидов являются допустимыми согласно требованиям к А, В и С), 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 гэтамерный 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 осуществ-

вления 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.

А. 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: холестеринный 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-тримитлиол (Manoharan et al., Ann. NY. 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 триэтиламония (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 гексиламинокарбонилсхолестеринный 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, холестеринны, тиохолестеринны, 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, индометацин, 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, amino, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, amino-, 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, напри-

мер, 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 amino, 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 (АНЕХ или АНА). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, amino, 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 нуклеотида.

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 бессмысловые 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 приемлемый 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 APO1, 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 APO1, 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 бессмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят 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 аланинтрансфераза, аспартаттрансфераза и билирубин), гематологические маркеры (такие как НСТ, 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'-ОН-сахарный компонент и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-ОН вместо природного 2'-Н 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^mCGAUCG", где ^mC указывает на цитозиновое основание, содержащее металльную 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 саха-

ров, 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 ^1H . Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно данному документу, включают без ограничения: ^2H или ^3H вместо ^1H , ^{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 ч, 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 табл. 28, подвергали скринингу в дальнейших экспериментах.

Таблица 1

Подавление mRNA APOL1 с помощью сЕт-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 TTTATC	76	18
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 GATCCC	46	22
903777	849	864	12940	12955	CTTCCGTAG 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

044295

903905	1126	1141	13217	13232	TGGGTTTCATT AACCCCT	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	CAAGCCAG TCCAATT	23	41
904417	N/A	N/A	2988	3003	GATGTTTGTC TTCTGG	88	42

044295

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	CCCCCCCCC 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 TCCAGT	65	51
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	TGTCTACTA AACCCC	69	58

044295

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	GGTTCGGCT 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	TGCCCGTGCA 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 сЕт-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих 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

044295

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 ATTCCA	0	92
903776	848	863	12939	12954	TTCCGTAGT CCATGG	20	93
903808	914	929	13005	13020	ACCTCCTTCA ATTTGT	61	94
903840	1006	1021	13097	13112	CACGGATGT CCTCCC	69	95
903872	1082	1097	13173	13188	ATTGGCTCA GTGACCC	88	96
903904	1125	1140	13216	13231	GGGTTCATT ACCCTC	22	97
903936	1210	1225	13301	13316	CGAGGTAGA CTACATC	63	98
903968	1343	1358	13434	13449	TCTGGTCCG CCTGCA	66	99
904000	1717	1732	13808	13823	TGTTTGCATT TGGGTC	99	100
904032	1797	1812	13888	13903	TGCTCAGCTA TGGAAA	77	101

044295

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	CCCCCCCCG CTGATT	16	116
904576	N/A	N/A	5291	5306	GGCCACTCA GAGCAAA	0	117

044295

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 ACCCCA	71	128
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

044295

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 сЕт-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	TGTA CTGCT GGCCTTT	68	158
903652	631	646	12722	12737	CACGGAGC CTTCTTAT	31	159
903684	672	687	12763	12778	GGTGGTGCC TTTGTGG	0	160

044295

903716	743	758	12834	12849	GCCAGACC CATGCCGA	39	161
903748	813	828	12904	12919	CAAAGCGG CTGTGATT	21	162
903780	852	867	12943	12958	CTTCTTCC 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 TAAAGTA	0	172
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

044295

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	TTGGTTCTT 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

044295

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 GCAACTC	21	205
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 ATTCTCC	35	208

044295

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	TGGACTIONGCT 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	TTTTAGCT 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	GACTTGTTT TATGGAG	87	222
905732	N/A	N/A	8962	8977	GGAGTGCA TAACAGCC	0	223

Таблица 4

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих 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	GTTCAAAAGCAGC ATT	85	13
903429	27	42	520	535	CCCCAAGATATAC CGA	0	224
903461	131	146	624	639	GGAATCTTCCCCTG GC	51	225
903493	256	271	N/A	N/A	GCACCCTCGCTCC AGC	24	226
903525	323	338	4798	4813	GCAGCCCAGTCAC CGA	0	227
903621	563	578	12654	12669	CTGTA CTGCTGGCC TT	87	228
903653	632	647	12723	12738	GCACGGAGCCTTC TTA	33	229
903685	673	688	12764	12779	TGGTGGTGCCTTTG TG	0	230
903717	744	759	12835	12850	TGCCAGACCCATG CCG	48	231
903749	817	832	12908	12923	CGGTCAAAGCGGC TGT	71	232
903781	853	868	12944	12959	ACTTCTTCCGTAG TC	6	233

044295

903813	940	955	13031	1304 6	ATATGTTCTCACCC AA	77	234
903845	1012	102 7	13103	1311 8	TGAGGGCACGGAT GTC	67	235
903877	1090	110 5	13181	1319 6	CAGCTGAGATTGG CTC	19	236
903909	1130	114 5	13221	1323 6	ATGCTGGGTTTCATT AA	28	237
903941	1233	124 8	13324	1333 9	ATGTAAGTGCTTTG AT	74	238
903973	1348	136 3	13439	1345 4	ACAGTTCCTGGTCC GC	92	239
904005	1744	175 9	13835	1385 0	CTCACCTCTTTAT CC	50	240
904037	1827	184 2	13918	1393 3	CTGCCATCTGCATT AA	54	241
904069	1942	195 7	14033	1404 8	CCCCCAATATATT CT	67	242
904101	2340	235 5	14431	1444 6	GTTCTAACTCTTGG GC	90	243
904133	2416	243 1	14507	1452 2	ACTTCATCTTCGG AG	27	244
904165	2514	252 9	14605	1462 0	ATCATCAGGAAGC CGC	92	245
904197	2614	262 9	14705	1472 0	TGGCCATGGCCCA CCA	10	246
904229	2767	278 2	14858	1487 3	GAGCTTCTCCCA ATG	0	247
904261	2839	285 4	14930	1494 5	ATGAGTAGGTGAG TTT	84	248
904325	N/A	N/A	1378	1393	AATCTCATGATTGC AA	70	249

044295

904357	N/A	N/A	872	887	TGTCTCAGCAGTC AAA	69	250
904389	N/A	N/A	2519	2534	TTTGGTTCCTAGAA GA	25	251
904421	N/A	N/A	3417	3432	ACAACCTGAGGGTA TAT	80	252
904453	N/A	N/A	4366	4381	AGCATGTGTGATA ACT	88	253
904485	N/A	N/A	4818	4833	TACCTGGGTCCAT GGT	6	254
904517	N/A	N/A	5067	5082	GAGTCATTTGCTA GGT	90	255
904549	N/A	N/A	5175	5190	GCTGGTCAACCTC CTC	40	256
904581	N/A	N/A	5306	5321	GATACATTCCCAC AGG	60	257
904613	N/A	N/A	5394	5409	AAGGGAGGTAAGG AGC	15	258
904645	N/A	N/A	5493	5508	GAGGCCCTATTGT GTG	13	259
904677	N/A	N/A	5695	5710	TATTGGGCCTCAG ATT	17	260
904709	N/A	N/A	5769	5784	AGCACGAAGCCTC CTC	60	261
904741	N/A	N/A	5813	5828	TCATATTCACCCGA TA	76	262
904773	N/A	N/A	5872	5887	TAAACCCAAACAG GCA	76	263
904805	N/A	N/A	5936	5951	CTGTATTCGGAGA CCT	54	264
904837	N/A	N/A	5970	5985	CAAAAACCTGGGC AAG	56	265

044295

904869	N/A	N/A	6142	6157	TATGCTTACTCCAC AC	57	266
904901	N/A	N/A	6213	6228	TGCCCATGTTTGGT AC	7	267
904933	N/A	N/A	6265	6280	CTCCTTGTCTCACT AA	50	268
904965	N/A	N/A	6333	6348	GCTAAGACCAGTG AGA	67	269
904997	N/A	N/A	6405	6420	TGAAACCACCTGT AGG	38	270
905029	N/A	N/A	6545	6560	AGATGGGTACTTC TGT	89	271
905061	N/A	N/A	6607	6622	CTTTAGAACAGCT GTA	57	272
905093	N/A	N/A	6698	6713	TTCTTGATGTGGTG GG	92	273
905125	N/A	N/A	6797	6812	GCGAGCGATTGTC TTG	59	274
905157	N/A	N/A	6882	6897	GGTTGCCGTGGCA ACT	0	275
905189	N/A	N/A	7043	7058	GGGAGAGTTTTTC CTC	14	276
905221	N/A	N/A	7162	7177	TGAGGCACCTCCA TGT	0	277
905253	N/A	N/A	7261	7276	GCAAAGGAGATTC CTC	61	278
905285	N/A	N/A	7343	7358	TCTCCCTTATAGCT TA	71	279
905317	N/A	N/A	7478	7493	GCGAGAGTCACCG CCC	0	280
905349	N/A	N/A	7846	7861	TTTCTTGCCGTGCA CA	17	281

905381	N/A	N/A	7957	7972	AGCTGCCACCAAA ACG	25	282
905413	N/A	N/A	8009	8024	GTAGGTCTACAAA GAA	79	283
905445	N/A	N/A	8091	8106	CTGGACTGCTCCCT GT	20	284
905477	N/A	N/A	8178	8193	CAGATGTGTTTAG GCA	97	285
905509	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTGGGTT ATG	82	286
905541	N/A	N/A	8389	8404	CCACATGCCTGTTG GG	1	287
905573	N/A	N/A	8472	8487	GAATCCTTTTCAGC TC	63	288
905605	N/A	N/A	8634	8649	CAGACTCCAACCC TTT	49	289
905637	N/A	N/A	8747	8762	СТААТТСТАТТАГА GG	35	290
905669	N/A	N/A	8835	8850	GCTGAAGCTTTAA ACT	7	291
905701	N/A	N/A	8899	8914	GTGGGACTTGTTTT AT	72	292
905733	N/A	N/A	8963	8978	GGGAGTGCATAAC AGC	30	293

Таблица 5

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

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

		п- сай т		- сайт			
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGC ATT	85	13
903430	28	43	521	536	TCCCAAGATATA CCG	0	294
903462	132	147	625	640	AGGAATCTTCCCC TGG	0	295
903494	257	272	N/A	N/A	TGCACCCTCGCTC CAG	6	296
903526	324	339	4799	4814	AGCAGCCCAGTCA CCG	0	297
903622	564	579	12655	1267 0	TCTGTA CTGCTGG CCT	46	298
903654	633	648	12724	1273 9	GGCACGGAGCCTT CTT	13	299
903686	674	689	12765	1278 0	ATGGTGGTGCCTT TGT	0	300
903718	745	760	12836	1285 1	GTGCCAGACCCAT GCC	32	301
903750	818	833	12909	1292 4	CCGGTCAAAGCGG CTG	0	302
903782	854	869	12945	1296 0	CACTTCTTCCGTA GT	0	303
903814	941	956	13032	1304 7	GATATGTTCTCAC CCA	94	304
903846	1013	102 8	13104	1311 9	CTGAGGGCACGGA TGT	65	305
903878	1091	110 6	13182	1319 7	TCAGCTGAGATTG GCT	0	306
903910	1131	114 6	13222	1323 7	GATGCTGGGTCA TTA	0	307

044295

903942	1235	125 0	13326	1334 1	TCATGTAAGTGCT TTG	85	308
903974	1349	136 4	13440	1345 5	CACAGTTCTTGGT CCG	89	309
904006	1747	176 2	13838	1385 3	TACCTCACCTCTT TA	66	310
904038	1828	184 3	13919	1393 4	ACTGCCATCTGCA TTA	0	311
904070	1943	195 8	14034	1404 9	GCCCCCAATATA TTC	29	312
904102	2341	235 6	14432	1444 7	TGTTCTAACTCTTG GG	90	313
904134	2417	243 2	14508	1452 3	GACTTCATTCTTCG GA	85	314
904166	2515	253 0	14606	1462 1	CATCATCAGGAAG CCG	88	315
904198	2615	263 0	14706	1472 1	ATGGCCATGGCCC ACC	0	316
904230	2768	278 3	14859	1487 4	TGAGCTTCCTCCC AAT	35	317
904262	2840	285 5	14931	1494 6	GATGAGTAGGTGA GTT	82	318
904326	N/A	N/A	1379	1394	GAATCTCATGATT GCA	68	319
904358	N/A	N/A	919	934	AGATGGGCACCCC CAA	3	320
904390	N/A	N/A	2533	2548	TTCCGGGAAGTGA CTT	27	321
904422	N/A	N/A	3539	3554	AACACCAATTAGT ACA	64	322
904454	N/A	N/A	4384	4399	CAATGACCAGGGC CTG	30	323

044295

904486	N/A	N/A	4822	4837	AGCCTACCTGGGT CCA	0	324
904518	N/A	N/A	5068	5083	TGAGTCATTTGCT AGG	48	325
904550	N/A	N/A	5194	5209	GAGGTGACAGGTC GGG	33	326
904582	N/A	N/A	5307	5322	CGATACATTCCCA CAG	29	327
904614	N/A	N/A	5406	5421	ATGGTACAGGAGA AGG	89	328
904646	N/A	N/A	5494	5509	GGAGGCCCTATTG TGT	10	329
904678	N/A	N/A	5696	5711	CTATTGGGCCTCA GAT	49	330
904710	N/A	N/A	5771	5786	ATAGCACGAAGCC TCC	72	331
904742	N/A	N/A	5814	5829	TTCATATTCACCCG AT	66	332
904774	N/A	N/A	5873	5888	GTAAACCCAAACA GGC	71	333
904806	N/A	N/A	5937	5952	CCTGTATTCGGAG ACC	66	334
904838	N/A	N/A	5972	5987	ATCAAAAACCTGG GCA	75	335
904870	N/A	N/A	6143	6158	TTATGCTTACTCCA CA	71	336
904902	N/A	N/A	6214	6229	ATGCCCATGTTTG GTA	0	337
904934	N/A	N/A	6266	6281	CCTCCTGTCTCAC TA	0	338
904966	N/A	N/A	6334	6349	AGCTAAGACCAGT GAG	21	339

044295

904998	N/A	N/A	6406	6421	CTGAAACCACCTG TAG	47	340
905030	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTACTT CTG	41	341
905062	N/A	N/A	6609	6624	GCCTTTAGAACAG CTG	23	342
905094	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTTGATGTGG TG	98	343
905126	N/A	N/A	6798	6813	GGCGAGCGATTGT CTT	84	344
905158	N/A	N/A	6883	6898	TGGTTGCCGTGGC AAC	0	345
905190	N/A	N/A	7059	7074	ATCATCTTGTTTTG GG	80	346
905222	N/A	N/A	7163	7178	TTGAGGCACCTCC ATG	0	347
905254	N/A	N/A	7263	7278	ATGCAAAGGAGAT TCC	28	348
905286	N/A	N/A	7344	7359	TTCTCCCTTATAGC TT	33	349
905318	N/A	N/A	7479	7494	AGCGAGAGTCACC GCC	4	350
905350	N/A	N/A	7847	7862	GTTTCTTGCCGTGC AC	22	351
905382	N/A	N/A	7960	7975	GTCAGCTGCCACC AAA	76	352
905414	N/A	N/A	8010	8025	GGTAGGTCTACAA AGA	78	353
905446	N/A	N/A	8095	8110	GAGGCTGGACTGC TCC	0	354
905478	N/A	N/A	8179	8194	CCAGATGTGTTTA GGC	87	355

905510	N/A	N/A	8332	8347	CACATCATTGGGT TAT	92	356
905542	N/A	N/A	8390	8405	GCCACATGCCTGT TGG	0	357
905574	N/A	N/A	8481	8496	GAGAGGAATGAAT CCT	37	358
905606	N/A	N/A	8644	8659	GAGTCCTCCCCAG ACT	0	359
905638	N/A	N/A	8750	8765	GCTCTAATTCTATT AG	0	360
905670	N/A	N/A	8836	8851	TGCTGAAGCTTTA AAC	13	361
905702	N/A	N/A	8900	8915	TGTGGGACTTGTTT TA	64	362
905734	N/A	N/A	8965	8980	GTGGGAGTGCATA ACA	0	363

Таблица 6

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	80	13
903431	29	44	522	537	GTCCCCAAGATAT ACC	2	364

044295

903463	135	150	628	643	CCAAGGAATCTC CCC	53	365
903495	258	273	N/A	N/A	TTGCACCCTCGCTC CA	25	366
903527	329	344	4804	4819	GTGCCAGCAGCCC AGT	0	367
903623	565	580	12656	1267 1	TTCTGTACTGCTGG CC	15	368
903655	634	649	12725	1274 0	GGGCACGGAGCCT TCT	0	369
903687	675	690	12766	1278 1	GATGGTGGTGCCT TTG	0	370
903719	746	761	12837	1285 2	GGTGCCAGACCCA TGC	0	371
903751	819	834	12910	1292 5	CCCGGTCAAAGCG GCT	0	372
903783	855	870	12946	1296 1	CCACTTCTTTCCGT AG	51	373
903815	946	961	13037	1305 2	AGTTGGATATGTT CTC	81	374
903847	1014	102 9	13105	1312 0	TCTGAGGGCACGG ATG	24	375
903879	1092	110 7	13183	1319 8	TTCAGCTGAGATT GGC	49	376
903911	1132	114 7	13223	1323 8	GGATGCTGGGTTT ATT	41	377
903943	1236	125 1	13327	1334 2	CTCATGTAAGTGC TTT	81	378
903975	1351	136 6	13442	1345 7	GTCACAGTTCTTG GTC	54	379
904007	1748	176 3	13839	1385 4	TTACCTCACCTCT TT	64	380

044295

904039	1829	184 4	13920	1393 5	CACTGCCATCTGC ATT	57	381
904071	1944	195 9	14035	1405 0	GGCCCCCAATAT ATT	0	382
904103	2342	235 7	14433	1444 8	CTGTTCTAACTCTT GG	93	383
904135	2418	243 3	14509	1452 4	AGACTTCATTCTTC GG	69	384
904167	2516	253 1	14607	1462 2	CCATCATCAGGAA GCC	87	385
904199	2620	263 5	14711	1472 6	GGACCATGGCCAT GGC	0	386
904231	2772	278 7	14863	1487 8	GATCTGAGCTTCC TCC	44	387
904263	2841	285 6	14932	1494 7	TGATGAGTAGGTG AGT	81	388
904327	N/A	N/A	1380	1395	TGAATCTCATGAT TGC	75	389
904359	N/A	N/A	1002	1017	GTGTGGCCTGGCC ATA	0	390
904391	N/A	N/A	2544	2559	CGGTTGGTCAATT CCG	0	391
904423	N/A	N/A	3741	3756	CAGAGGCTATCAA CAA	90	392
904455	N/A	N/A	4391	4406	GTTCTGACAATGA CCA	50	393
904487	N/A	N/A	4830	4845	AGGAGGTGAGCCT ACC	0	394
904519	N/A	N/A	5069	5084	TTGAGTCATTTGCT AG	47	395
904551	N/A	N/A	5196	5211	GGGAGGTGACAGG TCG	36	396

044295

904583	N/A	N/A	5309	5324	CCCGATACATTCC CAC	50	397
904615	N/A	N/A	5407	5422	CATGGTACAGGAG AAG	32	398
904647	N/A	N/A	5495	5510	GGGAGGCCCTATT GTG	14	399
904679	N/A	N/A	5697	5712	TCTATTGGGCCTC AGA	15	400
904711	N/A	N/A	5772	5787	CATAGCACGAAGC CTC	70	401
904743	N/A	N/A	5815	5830	TTTCATATTCACCC GA	87	402
904775	N/A	N/A	5874	5889	GGTAAACCCAAAC AGG	54	403
904807	N/A	N/A	5938	5953	ACCTGTATTTCGGA GAC	58	404
904839	N/A	N/A	5974	5989	GCATCAAAAACCT GGG	52	405
904871	N/A	N/A	6144	6159	CTTATGCTTACTCC AC	85	406
904903	N/A	N/A	6215	6230	TATGCCCATGTTTG GT	51	407
904935	N/A	N/A	6268	6283	ACCCTCCTTGCTC AC	37	408
904967	N/A	N/A	6335	6350	CAGCTAAGACCAG TGA	65	409
904999	N/A	N/A	6407	6422	GCTGAAACCACCT GTA	66	410
905031	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGGGTACT TCT	89	411
905063	N/A	N/A	6610	6625	GGCCTTTAGAACA GCT	0	412

044295

905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTCTTGATGT GG	98	413
905127	N/A	N/A	6799	6814	GGGCGAGCGATTG TCT	16	414
905159	N/A	N/A	6884	6899	TTGGTTGCCGTGG CAA	6	415
905191	N/A	N/A	7060	7075	GATCATCTTGTTTT GG	51	416
905223	N/A	N/A	7164	7179	CTTGAGGCACCTC CAT	35	417
905255	N/A	N/A	7264	7279	CATGCAAAGGAGA TTC	0	418
905287	N/A	N/A	7345	7360	ATTCTCCCTTATAG CT	15	419
905319	N/A	N/A	7480	7495	CAGCGAGAGTCAC CGC	0	420
905351	N/A	N/A	7848	7863	TGTTTCTTGCCGTG CA	34	421
905383	N/A	N/A	7963	7978	GAAGTCAGCTGCC ACC	87	422
905415	N/A	N/A	8011	8026	TGGTAGGTCTACA AAG	76	423
905447	N/A	N/A	8109	8124	GACCATTCCCAGC AGA	65	424
905479	N/A	N/A	8180	8195	TCCAGATGTGTTT AGG	83	425
905511	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTGGG TTA	85	426
905543	N/A	N/A	8404	8419	GATCACTCCATCT GC	0	427
905575	N/A	N/A	8492	8507	ATGGTGCTTTGGA GAG	5	428
905607	N/A	N/A	8649	8664	CAAGAGAGTCCTC CCC	57	429
905639	N/A	N/A	8751	8766	GGCTCTAATTCTAT TA	0	430
905671	N/A	N/A	8862	8877	GGAATTGTGTGCC CCC	43	431
905703	N/A	N/A	8902	8917	GATGTGGGACTTG TTT	82	432
905735	N/A	N/A	8966	8981	TGTGGGAGTGCAT AAC	0	433

Таблица 7

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	86	13
903432	30	45	523	538	AGTCCCAAGATA TAC	0	434
903464	142	157	N/A	N/A	GCCTCCTCCAAGG AAT	9	435
903496	259	274	N/A	N/A	GTTGCACCCTCGC TCC	13	436
903528	331	346	4806	4821	TGGTGCCAGCAGC CCA	0	437

044295

903624	566	581	12657	1267 2	TTTCTGTACTGCTG GC	64	438
903656	635	650	12726	1274 1	AGGGCACGGAGCC TTC	0	439
903688	676	691	12767	1278 2	CGATGGTGGTGCC TTT	0	440
903720	747	762	12838	1285 3	GGGTGCCAGACCC ATG	5	441
903752	820	835	12911	1292 6	TCCCGGTCAAAGC GGC	0	442
903784	856	871	12947	1296 2	ACCACTTCTTTCCG TA	23	443
903816	947	962	13038	1305 3	AAGTTGGATATGT TCT	74	444
903848	1015	103 0	13106	1312 1	GTCTGAGGGCACG GAT	37	445
903880	1093	110 8	13184	1319 9	TTTCAGCTGAGAT TGG	56	446
903912	1133	114 8	13224	1323 9	AGGATGCTGGGTT CAT	66	447
903944	1237	125 2	13328	1334 3	CCTCATGTAAGTG CTT	70	448
903976	1353	136 8	13444	1345 9	TGGTCACAGTTCTT GG	89	449
904008	1751	176 6	13842	1385 7	ACTTTACCTCACCC TC	80	450
904040	1830	184 5	13921	1393 6	GCACTGCCATCTG CAT	23	451
904072	1945	196 0	14036	1405 1	CGCCCCCAATA TAT	0	452
904104	2343	235 8	14434	1444 9	ACTGTTCTAACTCT TG	90	453

044295

904136	2419	243 4	14510	1452 5	AAGACTTCATTCTT CG	23	454
904168	2517	253 2	14608	1462 3	ACCATCATCAGGA AGC	82	455
904200	2621	263 6	14712	1472 7	GGGACCATGGCCA TGG	74	456
904232	2773	278 8	14864	1487 9	AGATCTGAGCTTC CTC	9	457
904264	2842	285 7	14933	1494 8	TTGATGAGTAGGT GAG	93	458
904328	N/A	N/A	1381	1396	TTGAATCTCATGA TTG	48	459
904360	N/A	N/A	1049	1064	TGTTGCCCCCATTG GG	3	460
904392	N/A	N/A	2549	2564	TCTGCCGGTTGGT CAA	18	461
904424	N/A	N/A	3753	3768	GAATGAGCAGGTC AGA	95	462
904456	N/A	N/A	4392	4407	GGTCTGACAATG ACC	37	463
904488	N/A	N/A	4831	4846	GAGGAGGTGAGCC TAC	35	464
904520	N/A	N/A	5070	5085	CTTGAGTCATTTGC TA	63	465
904552	N/A	N/A	5197	5212	CGGGAGGTGACAG GTC	41	466
904584	N/A	N/A	5310	5325	GCCCGATACATTC CCA	16	467
904616	N/A	N/A	5409	5424	CTCATGGTACAGG AGA	56	468
904648	N/A	N/A	5496	5511	AGGGAGGCCCTAT TGT	14	469

044295

904680	N/A	N/A	5698	5713	TTCTATTGGGCCTC AG	90	470
904712	N/A	N/A	5773	5788	CCATAGCACGAAG CCT	72	471
904744	N/A	N/A	5816	5831	GTTTCATATTCACC CG	95	472
904776	N/A	N/A	5875	5890	AGGTAAACCCAAA CAG	59	473
904808	N/A	N/A	5939	5954	CACCTGTATTCGG AGA	16	474
904840	N/A	N/A	5975	5990	AGCATCAAAAACC TGG	88	475
904872	N/A	N/A	6145	6160	CCTTATGCTTACTC CA	92	476
904904	N/A	N/A	6216	6231	GTATGCCCATGTTT GG	34	477
904936	N/A	N/A	6269	6284	TACCCCTCCTGTCT CA	54	478
904968	N/A	N/A	6336	6351	TCAGCTAAGACCA GTG	89	479
905000	N/A	N/A	6409	6424	TTGCTGAAACCAC CTG	74	480
905032	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGGTAC TTC	94	481
905064	N/A	N/A	6611	6626	AGGCCTTTAGAAC AGC	26	482
905096	N/A	N/A	6714	6729	CACTAAATCTGTG TAT	8	483
905128	N/A	N/A	6800	6815	TGGGCGAGCGATT GTC	87	484
905160	N/A	N/A	6885	6900	CTTGGTTGCCGTG GCA	27	485

044295

905192	N/A	N/A	7076	7091	CTGTTATTAACC ACA	67	486
905224	N/A	N/A	7165	7180	CCTTGAGGCACCT CCA	35	487
905256	N/A	N/A	7265	7280	CCATGCAAAGGAG ATT	68	488
905288	N/A	N/A	7346	7361	CATTCTCCCTTATA GC	42	489
905320	N/A	N/A	7481	7496	ACAGCGAGAGTCA CCG	78	490
905352	N/A	N/A	7849	7864	TTGTTTCTTGCCGT GC	57	491
905384	N/A	N/A	7964	7979	TGAAGTCAGCTGC CAC	79	492
905416	N/A	N/A	8012	8027	ATGGTAGGTCTAC AAA	64	493
905448	N/A	N/A	8115	8130	ATTCTGACCATTC CC	75	494
905480	N/A	N/A	8181	8196	ATCCAGATGTGTT TAG	86	495
905512	N/A	N/A	8334	8349	AACACATCATGG GTT	27	496
905544	N/A	N/A	8405	8420	TGATCACTCCATC TG	0	497
905576	N/A	N/A	8493	8508	CATGGTGCTTTGG AGA	40	498
905608	N/A	N/A	8659	8674	CATAAGCCAGCAA GAG	40	499
905640	N/A	N/A	8752	8767	GGGCTCTAATTCT ATT	0	500
905672	N/A	N/A	8863	8878	GGGAATTGTGTGC CCC	24	501
905704	N/A	N/A	8903	8918	TGATGTGGGACTT GTT	92	502
905736	N/A	N/A	8967	8982	GTGTGGGAGTGCA TAA	0	503

Таблица 8

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	80	13
903433	31	46	524	539	CAGTCCCCAAGAT ATA	24	504
903465	144	159	N/A	N/A	GGGCCTCCTCCAA GGA	0	505
903497	260	275	N/A	N/A	TGTTGCACCCTCG CTC	42	506
903529	332	347	4807	4822	ATGGTGCCAGCAG CCC	0	507
903625	567	582	12658	12673	GTTTCTGTACTGCT GG	72	508
903657	636	651	12727	12742	AAGGGCACGGAGC CTT	61	509
903689	677	692	12768	12783	GCGATGGTGGTGC CTT	32	510

044295

903721	748	763	12839	1285 4	AGGGTGCCAGACC CAT	0	511
903753	821	836	12912	1292 7	ATCCCGGTCAAAG CGG	0	512
903785	857	872	12948	1296 3	CACCACTTCTTTCC GT	22	513
903817	949	964	13040	1305 5	GAAAGTTGGATAT GTT	83	514
903849	1016	103 1	13107	1312 2	CGTCTGAGGGCAC GGA	15	515
903881	1094	110 9	13185	1320 0	CTTCAGCTGAGA TTG	57	516
903913	1134	114 9	13225	1324 0	CAGGATGCTGGGT TCA	76	517
903945	1238	125 3	13329	1334 4	CCCTCATGTAAGT GCT	67	518
903977	1354	136 9	13445	1346 0	GTGGTCACAGTTC TTG	0	519
904009	1752	176 7	13843	1385 8	AACTTTACCTCAC CCT	87	520
904041	1838	185 3	13929	1394 4	TCCTTGCTGCACTG CC	94	521
904073	1946	196 1	14037	1405 2	CCGGCCCCCAAT ATA	3	522
904105	2345	236 0	14436	1445 1	CAACTGTTCTAAC TCT	74	523
904137	2482	249 7	14573	1458 8	GCCCCCAGGAGGA CAA	5	524
904169	2518	253 3	14609	1462 4	GACCATCATCAGG AAG	79	525
904201	2672	268 7	14763	1477 8	CACATACTCTCTG GGA	47	526

044295

904233	2774	278 9	14865	1488 0	GAGATCTGAGCTT CCT	88	527
904265	2843	285 8	14934	1494 9	CTTGATGAGTAGG TGA	78	528
904361	N/A	N/A	1052	1067	TTCTGTTGCCCCCA TT	68	529
904393	N/A	N/A	2558	2573	CTGGGCGAGTCTG CCG	0	530
904425	N/A	N/A	3756	3771	GTAGAATGAGCAG GTC	97	531
904457	N/A	N/A	4426	4441	AGAGTCTATACAC AGA	75	532
904489	N/A	N/A	4851	4866	GAGTAGGAACCAG CAG	84	533
904521	N/A	N/A	5071	5086	ACTTGAGTCATTT GCT	85	534
904553	N/A	N/A	5198	5213	GCGGGAGGTGACA GGT	33	535
904585	N/A	N/A	5311	5326	GGCCCGATACATT CCC	0	536
904617	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTACAG GAG	75	537
904649	N/A	N/A	5497	5512	TAGGGAGGCCCTA TTG	14	538
904681	N/A	N/A	5699	5714	ATTCTATTGGGCCT CA	89	539
904713	N/A	N/A	5775	5790	CACCATAGCACGA AGC	90	540
904745	N/A	N/A	5817	5832	AGTTTCATATTCAC CC	95	541
904777	N/A	N/A	5877	5892	CAAGGTAAACCCA AAC	30	542

044295

904809	N/A	N/A	5940	5955	TCACCTGTATT CG GAG	32	543
904841	N/A	N/A	6017	6032	CTAAAAGCTGATT TGC	52	544
904873	N/A	N/A	6146	6161	TCCTTATGCTTACT CC	93	545
904905	N/A	N/A	6219	6234	CATGTATGCCCAT GTT	61	546
904937	N/A	N/A	6270	6285	ATACCCTCCTTGTC TC	39	547
904969	N/A	N/A	6337	6352	TTCAGCTAAGACC AGT	89	548
905001	N/A	N/A	6410	6425	GTTGCTGAAACCA CCT	64	549
905033	N/A	N/A	6549	6564	TATCAGATGGGTA CTT	66	550
905065	N/A	N/A	6612	6627	GAGGCCTTTAGAA CAG	0	551
905097	N/A	N/A	6715	6730	GCACTAAATCTGT GTA	24	552
905129	N/A	N/A	6801	6816	CTGGGCGAGCGAT TGT	61	553
905161	N/A	N/A	6886	6901	ACTTGGTTGCCGT GGC	27	554
905193	N/A	N/A	7077	7092	CCTGTTATTA AAC CAC	81	555
905225	N/A	N/A	7166	7181	TCCTTGAGGCACC TCC	32	556
905257	N/A	N/A	7266	7281	ACCATGCAAAGGA GAT	30	557
905289	N/A	N/A	7347	7362	GCATTCTCCCTTAT AG	75	558

044295

905321	N/A	N/A	7482	7497	GACAGCGAGAGTC ACC	29	559
905353	N/A	N/A	7850	7865	ATTGTTTCTTGCCG TG	55	560
905385	N/A	N/A	7967	7982	TCCTGAAGTCAGC TGC	56	561
905417	N/A	N/A	8013	8028	AATGGTAGGTCTA CAA	85	562
905449	N/A	N/A	8116	8131	TATTCCTGACCATT CC	77	563
905481	N/A	N/A	8182	8197	AATCCAGATGTGT TTA	81	564
905513	N/A	N/A	8336	8351	TCAACACATCATT GGG	88	565
905545	N/A	N/A	8406	8421	GTGATCACTTCCA TCT	84	566
905577	N/A	N/A	8494	8509	CCATGGTGCTTTG GAG	4	567
905609	N/A	N/A	8660	8675	CCATAAGCCAGCA AGA	53	568
905641	N/A	N/A	8753	8768	AGGGCTCTAATC TAT	0	569
905673	N/A	N/A	8864	8879	AGGGAATTGTGTG CCC	11	570
905705	N/A	N/A	8904	8919	GTGATGTGGGACT TGT	80	571
905737	N/A	N/A	8968	8983	AGTGTGGGAGTGC ATA	0	572

Таблица 9

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих 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	GTTCAAAAGCAGC ATT	83	13
903434	32	47	525	540	CCAGTCCCCAAGA TAT	31	573
903466	152	167	2362	2377	TCGCTGCAGGGCC TCC	26	574
903498	261	276	N/A	N/A	TTGTTGCACCCTCG CT	61	575
903530	343	358	N/A	N/A	TCTCTGGGTCCATG GT	0	576
903626	568	583	12659	12674	AGTTTCTGTACTGC TG	58	577
903658	637	652	12728	12743	CAAGGGCACGGAG CCT	1	578
903690	678	693	12769	12784	GGCGATGGTGGTG CCT	17	579
903722	756	771	12847	12862	CTCTGTGAAGGGT GCC	39	580
903754	822	837	12913	12928	AATCCCGGTCAAA GCG	21	581
903786	858	873	12949	12964	CCACCACTTCTTTC CG	48	582

044295

903818	966	981	13057	1307 2	ATTGCCAGCTAAG GAA	51	583
903850	1030	104 5	13121	1313 6	GATTGGCTCTGGC TCG	56	584
903882	1095	111 0	13186	1320 1	GCTTTCAGCTGAG ATT	6	585
903914	1152	116 7	13243	1325 8	GACTCCTCTGCTCA TT	84	586
903946	1239	125 4	13330	1334 5	CCCCTCATGTAAG TGC	43	587
903978	1359	137 4	13450	1346 5	GCCCTGTGGTCAC AGT	31	588
904010	1753	176 8	13844	1385 9	AAACTTTACCTCA CCC	71	589
904042	1840	185 5	13931	1394 6	TCTCCTTGCTGCAC TG	92	590
904074	1947	196 2	14038	1405 3	CCCGGCCCCCAA TAT	0	591
904106	2346	236 1	14437	1445 2	CCAAGTTCTAA CTC	89	592
904138	2484	249 9	14575	1459 0	ATGCCCCAGGAG GAC	29	593
904170	2522	253 7	14613	1462 8	CAATGACCATCAT CAG	45	594
904202	2673	268 8	14764	1477 9	TCACATACTCTCTG GG	79	595
904234	2775	279 0	14866	1488 1	AGAGATCTGAGCT TCC	74	596
904266	2844	285 9	14935	1495 0	GCTTGATGAGTAG GTG	54	597
904298	N/A	N/A	2349	2364	TCCTCCTTGAGCA GGA	29	598

044295

904362	N/A	N/A	1077	1092	TGAACTCCTTGATC CT	51	599
904394	N/A	N/A	2565	2580	GTCCTCCCTGGGC GAG	33	600
904426	N/A	N/A	3793	3808	CCACATTTGAGAT TAT	88	601
904458	N/A	N/A	4457	4472	CGGGCAGCCATCT GAT	0	602
904490	N/A	N/A	4870	4885	CACCCTCCATTCTA AG	0	603
904522	N/A	N/A	5072	5087	CACTTGAGTCATTT GC	84	604
904554	N/A	N/A	5199	5214	AGCGGGAGGTGAC AGG	34	605
904586	N/A	N/A	5312	5327	AGGCCCGATACAT TCC	26	606
904618	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACA GGA	65	607
904650	N/A	N/A	5498	5513	TTAGGGAGGCCCT ATT	6	608
904682	N/A	N/A	5700	5715	AATTCTATTGGGC CTC	64	609
904714	N/A	N/A	5776	5791	TCACCATAGCACG AAG	86	610
904746	N/A	N/A	5819	5834	GCAGTTTCATATTC AC	96	611
904778	N/A	N/A	5887	5902	GATTTTCCAACAA GGT	84	612
904810	N/A	N/A	5941	5956	CTCACCTGTATTCG GA	27	613
904842	N/A	N/A	6020	6035	GCACTAAAAGCTG ATT	70	614

044295

904874	N/A	N/A	6150	6165	GAAATCCTTATGC TTA	69	615
904906	N/A	N/A	6220	6235	CCATGTATGCCCA TGT	79	616
904938	N/A	N/A	6271	6286	CATACCCTCCTTGT CT	21	617
904970	N/A	N/A	6339	6354	AATTCAGCTAAGA CCA	77	618
905002	N/A	N/A	6411	6426	AGTTGCTGAAACC ACC	68	619
905034	N/A	N/A	6550	6565	ATATCAGATGGGT ACT	74	620
905066	N/A	N/A	6613	6628	CGAGGCCTTTAGA ACA	19	621
905098	N/A	N/A	6716	6731	GGCACTAAATCTG TGT	0	622
905130	N/A	N/A	6802	6817	GCTGGGCGAGCGA TTG	39	623
905162	N/A	N/A	6887	6902	GACTTGGTTGCCG TGG	79	624
905194	N/A	N/A	7078	7093	GCCTGTTATTA CCA	52	625
905226	N/A	N/A	7167	7182	ATCCTTGAGGCAC CTC	64	626
905258	N/A	N/A	7268	7283	CTACCATGCAAAG GAG	38	627
905290	N/A	N/A	7348	7363	TGCATTCTCCCTTA TA	19	628
905322	N/A	N/A	7483	7498	AGACAGCGAGAGT CAC	1	629
905354	N/A	N/A	7851	7866	AATGTTTCTTGCC GT	41	630

044295

905386	N/A	N/A	7973	7988	GATTACTCCTGAA GTC	53	631
905418	N/A	N/A	8015	8030	ATAATGGTAGGTC TAC	87	632
905450	N/A	N/A	8117	8132	ATATTCCTGACCAT TC	72	633
905482	N/A	N/A	8183	8198	GAATCCAGATGTG TTT	80	634
905514	N/A	N/A	8337	8352	ATCAACACATCAT TGG	62	635
905546	N/A	N/A	8407	8422	AGTGATCACTCC ATC	0	636
905578	N/A	N/A	8495	8510	GCCATGGTGCTTT GGA	0	637
905610	N/A	N/A	8663	8678	CTCCATAAGCCA GCA	48	638
905642	N/A	N/A	8754	8769	TAGGGCTCTAATT CTA	32	639
905674	N/A	N/A	8865	8880	GAGGGAATTGTGT GCC	58	640
905706	N/A	N/A	8905	8920	TGTGATGTGGGAC TTG	82	641
905738	N/A	N/A	8969	8984	AAGTGTGGGAGTG CAT	0	642

Таблица 10

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

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стоп	SEQ ID: 2, стоп	Последовательность	% подавления	SEQ ID NO
		п-сайт		- сайт			
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTCAAAGCAGC ATT	84	13
903435	39	54	532	547	AGGTCCTCCAGTC CCC	0	643
903467	153	168	2363	2378	GTCGCTGCAGGGC CTC	4	644
903499	262	277	N/A	N/A	TTTGTTGCACCCTC GC	91	645
903531	345	360	N/A	N/A	GCTCTCTGGGTCC ATG	8	646
903627	569	584	12660	12675	CAGTTTCTGTACTG CT	14	647
903659	638	653	12729	12744	GCAAGGGCACGGA GCC	0	648
903691	679	694	12770	12785	TGGCGATGGTGGT GCC	0	649
903723	757	772	12848	12863	CCTCTGTGAAGGG TGC	24	650
903755	823	838	12914	12929	TAATCCCGGTCAA AGC	18	651
903787	861	876	12952	12967	TGTCCACCACTTCT TT	49	652
903819	967	982	13058	13073	TATTGCCAGCTAA GGA	33	653
903851	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGG CTC	87	654
903883	1096	1111	13187	13202	CGCTTTCAGCTGA GAT	0	655
903915	1156	1171	13247	13262	GCTTGACTCCTCTG CT	6	656

044295

903947	1240	125 5	13331	1334 6	CCCCCTCATGTAA GTG	25	657
903979	1380	139 5	13471	1348 6	ATCTCTCCTGGTGG CT	82	658
904011	1754	176 9	13845	1386 0	TAAACTTTACCTCA CC	65	659
904043	1841	185 6	13932	1394 7	TTCTCCTTGCTGCA CT	89	660
904075	1948	196 3	14039	1405 4	ACCCGGCCCCCA ATA	13	661
904107	2347	236 2	14438	1445 3	TCCAAGTGTCTAA CT	66	662
904139	2485	250 0	14576	1459 1	TATGCCCCCAGGA GGA	24	663
904171	2525	254 0	14616	1463 1	CCCCAATGACCAT CAT	27	664
904203	2678	269 3	14769	1478 4	GGTTCTCACATACT CT	96	665
904235	2776	279 1	14867	1488 2	TAGAGATCTGAGC TTC	43	666
904267	2845	286 0	14936	1495 1	AGCTTGATGAGTA GGT	0	667
904299	N/A	N/A	2352	2367	GCCTCCTCCTTGAG CA	0	668
904363	N/A	N/A	1086	1101	GATGACCTCTGAA CTC	65	669
904395	N/A	N/A	2566	2581	GGTCCTCCCTGGG CGA	7	670
904427	N/A	N/A	3795	3810	GCCCACATTTGAG ATT	23	671
904459	N/A	N/A	4461	4476	AGGACGGGCAGCC ATC	9	672

044295

904491	N/A	N/A	4871	4886	CCACCCTCCATTCT AA	11	673
904523	N/A	N/A	5073	5088	CCACTTGAGTCATT TG	89	674
904555	N/A	N/A	5200	5215	GAGCGGGAGGTGA CAG	16	675
904587	N/A	N/A	5313	5328	CAGGCCCGATACA TTC	8	676
904619	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGTAC AGG	92	677
904651	N/A	N/A	5499	5514	CTTAGGGAGGCC TAT	3	678
904683	N/A	N/A	5701	5716	AAATTCTATTGGG CCT	19	679
904715	N/A	N/A	5777	5792	TTCACCATAGCAC GAA	24	680
904747	N/A	N/A	5826	5841	CCTTACTGCAGTTT CA	91	681
904779	N/A	N/A	5889	5904	GGGATTTTCCAAC AAG	42	682
904811	N/A	N/A	5942	5957	TCTCACCTGTATTC GG	28	683
904843	N/A	N/A	6021	6036	TGCACTAAAAGCT GAT	21	684
904875	N/A	N/A	6152	6167	CAGAAATCCTTAT GCT	25	685
904907	N/A	N/A	6221	6236	TCCATGTATGCC ATG	77	686
904939	N/A	N/A	6279	6294	CACTCAATCATAC CCT	43	687
904971	N/A	N/A	6340	6355	CAATTCAGCTAAG ACC	54	688

905003	N/A	N/A	6413	6428	GGAGTTGCTGAAA CCA	35	689
905035	N/A	N/A	6551	6566	CATATCAGATGGG TAC	65	690
905067	N/A	N/A	6614	6629	ACGAGGCCTTTAG AAC	49	691
905099	N/A	N/A	6720	6735	CTCTGGCACTAAA TCT	38	692
905131	N/A	N/A	6803	6818	GGCTGGGCGAGCG ATT	44	693
905163	N/A	N/A	6888	6903	TGACTTGGTTGCC GTG	67	694
905195	N/A	N/A	7079	7094	GGCCTGTTATTAA ACC	2	695
905227	N/A	N/A	7168	7183	GATCCTTGAGGCA CCT	4	696
905259	N/A	N/A	7269	7284	ACTACCATGCAAA GGA	38	697
905291	N/A	N/A	7379	7394	CTCCTTATGTTTTG AA	81	698
905323	N/A	N/A	7484	7499	CAGACAGCGAGAG TCA	22	699
905355	N/A	N/A	7852	7867	AAATTGTTTCTTGC CG	46	700
905387	N/A	N/A	7974	7989	GGATTACTCCTGA AGT	33	701
905419	N/A	N/A	8016	8031	AATAATGGTAGGT CTA	82	702
905451	N/A	N/A	8118	8133	TATATTCCTGACCA TT	63	703
905483	N/A	N/A	8184	8199	GGAATCCAGATGT GTT	86	704

905515	N/A	N/A	8338	8353	TATCAACACATCA TTG	37	705
905547	N/A	N/A	8408	8423	CAGTGATCACTTC CAT	38	706
905579	N/A	N/A	8516	8531	ACATTGAAACACC AGG	92	707
905611	N/A	N/A	8664	8679	GCTTCCATAAGCC AGC	35	708
905643	N/A	N/A	8755	8770	GTAGGGCTCTAAT TCT	56	709
905675	N/A	N/A	8866	8881	AGAGGGAATTGTG TGC	78	710
905707	N/A	N/A	8906	8921	CTGTGATGTGGGA CTT	91	711
905739	N/A	N/A	8970	8985	AAAGTGTGGGAGT GCA	0	712

Таблица 11

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	93	13
903414	12	27	505	520	AGGAATTCGAAAG GGA	0	713

044295

903446	52	67	545	560	ATAATAACCAGAC AGG	48	714
903478	206	221	N/A	N/A	GCACTCATCCAGA TGC	29	715
903510	288	303	4763	4778	TCCAGTATCTGTCC CA	57	716
903542	397	412	9060	9075	GTGTGCTCACTTTT TC	91	717
903638	615	630	12706	1272 1	GTTATCCTCAAGC TCA	81	718
903670	656	671	12747	1276 2	ACCTTCTGAACCC CAT	85	719
903702	729	744	12820	1283 5	GACGAGGGTCAGG ATG	51	720
903734	789	804	12880	1289 5	CATCCCAGGTTCC AAG	63	721
903766	836	851	12927	1294 2	ATGGTACTGCTGG TAA	76	722
903798	873	888	12964	1297 9	GGCTTGGGCTTGT GTC	57	723
903830	982	997	13073	1308 8	GTGTGAGTTGGTA AGT	98	724
903862	1047	106 2	13138	1315 3	ATGCGGTACTGAC TGA	92	725
903894	1107	112 2	13198	1321 3	CACCTGTTACCCG CTT	94	726
903926	1169	118 4	13260	1327 5	GCCACATCCGTGA GCT	25	727
903958	1333	134 8	13424	1343 9	CCTGCAGAATCTT ATA	0	728
903990	1393	140 8	13484	1349 9	CCCTGCCAGGCAT ATC	20	729

044295

904022	1779	179 4	13870	1388 5	CCAAAGTCCCTAA CAC	74	730
904054	1866	188 1	13957	1397 2	TATTGCAGGCTCC AAT	18	731
904086	2256	227 1	14347	1436 2	TCTTCCGTCAATAT AT	79	732
904118	2383	239 8	14474	1448 9	TGGGTCTGTAGTG GAG	76	733
904150	2498	251 3	14589	1460 4	TGCCTGACTGAGA TAT	64	734
904182	2542	255 7	14633	1464 8	CCATCACATGACA ACC	83	735
904214	2712	272 7	14803	1481 8	CCGGGTAAGAGCG ATG	29	736
904246	2793	280 8	14884	1489 9	CGGCGACAAGACA GCT	53	737
904278	N/A	N/A	448	463	AGCAAACACGCTC CCC	32	738
904310	N/A	N/A	1333	1348	GCAACGCACCCTT CTC	67	739
904374	N/A	N/A	1715	1730	ACAGGCTTCATCA TCT	72	740
904406	N/A	N/A	2624	2639	AGCCTCTGCTGAA TAT	25	741
904438	N/A	N/A	3956	3971	GATCTTGCCAGAT GCC	38	742
904470	N/A	N/A	4584	4599	ATCACTGAGCCCC CAT	55	743
904502	N/A	N/A	5016	5031	TCACCCTAAGGAG AGG	68	744
904534	N/A	N/A	5095	5110	ACTTCCCCAAGGA TGT	25	745

044295

904566	N/A	N/A	5217	5232	AGGGTCAGCTTGG AGC	73	746
904598	N/A	N/A	5332	5347	GTTAAGCTGGAAG CTG	41	747
904630	N/A	N/A	5455	5470	AGCCGTGTTATAT TTG	88	748
904662	N/A	N/A	5580	5595	TGCCCTAACACAG CTG	8	749
904694	N/A	N/A	5742	5757	TTCCCAATTCAGC AAT	54	750
904726	N/A	N/A	5793	5808	TTGTCTCCGACACT TT	43	751
904758	N/A	N/A	5849	5864	AAGTGCAACCAAT CAA	94	752
904790	N/A	N/A	5918	5933	CTAAACTCACACT GGC	67	753
904822	N/A	N/A	5953	5968	CTAAGTTCCGGTC TCA	87	754
904854	N/A	N/A	6090	6105	ACTCCACTGGGCC CGA	16	755
904886	N/A	N/A	6191	6206	GCATTGCCCTCCC AAT	57	756
904918	N/A	N/A	6233	6248	CACCACAGCCGTT CCA	26	757
904950	N/A	N/A	6305	6320	CTGGGTCTGACCC ACG	0	758
904982	N/A	N/A	6366	6381	CAGGATCCTGACA AAC	0	759
905014	N/A	N/A	6437	6452	CAGGTTACATGA CAG	77	760
905046	N/A	N/A	6582	6597	AACTGCAAGCTAT GGG	91	761

044295

905078	N/A	N/A	6628	6643	GACAGGCAATACC TAC	6	762
905110	N/A	N/A	6733	6748	GGATGGAAGGAAC CTC	91	763
905142	N/A	N/A	6821	6836	TGAACGCAATGCT GAC	97	764
905174	N/A	N/A	6981	6996	GCTCTCGGCTTCTA AT	21	765
905206	N/A	N/A	7111	7126	CGGCTCTCCACTG TCA	46	766
905238	N/A	N/A	7232	7247	GCACTCTCAGATG GGC	20	767
905270	N/A	N/A	7284	7299	ACAGCATTGAGTA CAA	96	768
905302	N/A	N/A	7456	7471	ATCAAGCAGGAAG CTC	70	769
905334	N/A	N/A	7527	7542	CCGGCCACCTCAT TCT	16	770
905366	N/A	N/A	7889	7904	CCAGTATGTATTT GTG	52	771
905398	N/A	N/A	7986	8001	CAGTACAGAGCAG GAT	96	772
905430	N/A	N/A	8064	8079	CACATGTTTCAAC AGT	78	773
905462	N/A	N/A	8145	8160	TTTAGAAAGGACA CGG	94	774
905494	N/A	N/A	8268	8283	AATATCAGAGTGT ACC	94	775
905526	N/A	N/A	8373	8388	TCAAACACTTTAT ACC	63	776
905558	N/A	N/A	8424	8439	GGAAGTGGAAACA TCC	50	777
905590	N/A	N/A	8561	8576	GTTGAAGTCACCC AGC	48	778
905622	N/A	N/A	8692	8707	GACTGTGTGAGCA CAC	25	779
905654	N/A	N/A	8809	8824	CATTTGGAGATCT GGC	90	780
905686	N/A	N/A	8877	8892	ATTAGTGCTATAG AGG	87	781
905718	N/A	N/A	8945	8960	TTGCATAAGAGAT GAC	84	782

Таблица 12

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих 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	GTTCAAAAGCAGC ATT	89	13
903415	13	28	506	521	GAGGAATTCGAAA GGG	47	783
903447	54	69	547	562	GTATAATAACCAG ACA	30	784
903479	207	222	N/A	N/A	TGCACTCATCCAG ATG	15	785
903511	289	304	4764	4779	CTCCAGTATCTGTC CC	70	786

044295

903671	658	673	12749	1276 4	GGACCTTCTGAAC CCC	20	787
903703	730	745	12821	1283 6	CGACGAGGGTCAG GAT	53	788
903735	790	805	12881	1289 6	CCATCCCAGGTTC CAA	51	789
903767	837	852	12928	1294 3	CATGGTACTGCTG GTA	83	790
903799	891	906	12982	1299 7	TTTGATGACCAGG TCG	74	791
903831	983	998	13074	1308 9	CGTGTGAGTTGGT AAG	86	792
903863	1048	106 3	13139	1315 4	CATGCGGTACTGA CTG	44	793
903895	1108	112 3	13199	1321 4	CCACCTGTTACC GCT	92	794
903927	1171	118 6	13262	1327 7	GGGCCACATCCGT GAG	0	795
904023	1780	179 5	13871	1388 6	GCCAAAGTCCCTA ACA	87	796
904087	2257	227 2	14348	1436 3	TTCTTCCGTCATA TA	91	797
904119	2385	240 0	14476	1449 1	GCTGGGTCTGTAG TGG	88	798
904151	2499	251 4	14590	1460 5	CTGCCTGACTGAG ATA	86	799
904183	2543	255 8	14634	1464 9	CCCATCACATGAC AAC	85	800
904215	2713	272 8	14804	1481 9	ACCGGGTAAGAGC GAT	76	801
904247	2794	280 9	14885	1490 0	GCGGCGACAAGAC AGC	24	802

904311	N/A	N/A	1336	1351	TCTGCAACGCACC CTT	54	803
904343	N/A	N/A	631	646	TTACCAAGGAATC TTC	42	804
904375	N/A	N/A	1885	1900	CGCCTCCTTCAAC CTT	68	805
904407	N/A	N/A	2637	2652	GACCCTGACCTGG AGC	48	806
904439	N/A	N/A	4015	4030	GCACTGGACAGCC TGT	41	807
904471	N/A	N/A	4590	4605	TTGTCTATCACTGA GC	66	808
904503	N/A	N/A	5017	5032	GTCACCCTAAGGA GAG	40	809
904535	N/A	N/A	5104	5119	GCTGATTCCACTTC CC	66	810
904567	N/A	N/A	5221	5236	CCCCAGGGTCAGC TTG	48	811
904599	N/A	N/A	5333	5348	AGTTAAGCTGGAA GCT	18	812
904631	N/A	N/A	5456	5471	TAGCCGTGTTATA TTT	73	813
904663	N/A	N/A	5650	5665	TGAACTCAGCCCC TGC	43	814
904695	N/A	N/A	5743	5758	TTTCCAATTCAGC AA	63	815
904727	N/A	N/A	5794	5809	CTTGTCTCCGACA CTT	81	816
904759	N/A	N/A	5850	5865	TAAGTGCAACCAA TCA	92	817
904791	N/A	N/A	5919	5934	CCTAAACTCACAC TGG	47	818

044295

904823	N/A	N/A	5954	5969	GCTAAGTTCCGGT CTC	87	819
904855	N/A	N/A	6091	6106	AACTCCACTGGGC CCG	0	820
904887	N/A	N/A	6194	6209	ACTGCATTGCCCT CCC	80	821
904919	N/A	N/A	6234	6249	GCACCACAGCCGT TCC	37	822
904983	N/A	N/A	6367	6382	ACAGGATCCTGAC AAA	8	823
905047	N/A	N/A	6583	6598	AAACTGCAAGCTA TGG	71	824
905079	N/A	N/A	6630	6645	TGGACAGGCAATA CCT	1	825
905143	N/A	N/A	6822	6837	ATGAACGCAATGC TGA	96	826
905175	N/A	N/A	6982	6997	TGCTCTCGGCTTCT AA	65	827
905207	N/A	N/A	7112	7127	ACGGCTCTCCACT GTC	58	828
905239	N/A	N/A	7233	7248	GGCACTCTCAGAT GGG	13	829
905271	N/A	N/A	7285	7300	CACAGCATTGAGT ACA	88	830
905303	N/A	N/A	7459	7474	ACCATCAAGCAGG AAG	90	831
905335	N/A	N/A	7528	7543	CCCGGCCACCTCA TTC	0	832
905367	N/A	N/A	7890	7905	ACCAGTATGTATT TGT	75	833
905399	N/A	N/A	7987	8002	TCAGTACAGAGCA GGA	96	834

905431	N/A	N/A	8065	8080	ACACATGTTTCAA CAG	70	835
905463	N/A	N/A	8146	8161	TTTTAGAAAGGAC ACG	93	836
905495	N/A	N/A	8269	8284	AAATATCAGAGTG TAC	75	837
905527	N/A	N/A	8374	8389	GTCAAACACTTTA TAC	52	838
905559	N/A	N/A	8442	8457	GTGAGCCTTCCAG GCC	0	839
905591	N/A	N/A	8564	8579	GATGTTGAAGTCA CCC	60	840
905623	N/A	N/A	8694	8709	AAGACTGTGTGAG CAC	54	841
905655	N/A	N/A	8811	8826	TACATTTGGAGAT CTG	95	842
905687	N/A	N/A	8878	8893	CATTAGTGCTATA GAG	76	843
905719	N/A	N/A	8946	8961	ATTGCATAAGAGA TGA	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

044295

793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAGCAGC ATT	79	13
903416	14	29	507	522	CGAGGAATTCGAA AGG	22	845
903448	55	70	548	563	TGTATAATAACCA GAC	27	846
903480	208	223	N/A	N/A	GTGCACTCATCCA GAT	0	847
903512	291	306	4766	4781	ATCTCCAGTATCTG TC	20	848
903544	403	418	9066	9081	GATTCTGTGTGCTC AC	90	849
903640	617	632	12708	1272 3	ATGTTATCCTCAA GCT	47	850
903672	659	674	12750	1276 5	TGGACCTTCTGAA CCC	6	851
903704	731	746	12822	1283 7	CCGACGAGGGTCA GGA	25	852
903736	793	808	12884	1289 9	ACTCCATCCCAGG TTC	20	853
903768	838	853	12929	1294 4	CCATGGTACTGCT GGT	0	854
903800	892	907	12983	1299 8	TTTTGATGACCAG GTC	57	855
903832	997	101 2	13088	1310 3	CCTTCCCAATGCCT CG	78	856
903864	1049	106 4	13140	1315 5	GCATGCGGTACTG ACT	4	857
903896	1109	112 4	13200	1321 5	TCCACCTG TTCACC GC	78	858
903928	1200	121 5	13291	1330 6	TACATCCAGCACA AGA	72	859

044295

903960	1335	135 0	13426	1344 1	CGCCTGCAGAATC TTA	63	860
903992	1395	141 0	13486	1350 1	GCCCCTGCCAGGC ATA	20	861
904024	1781	179 6	13872	1388 7	TGCCAAAGTCCCT AAC	83	862
904056	1872	188 7	13963	1397 8	TTCCCTTATTGCAG GC	77	863
904088	2258	227 3	14349	1436 4	ATTCTTCCGTC AAT AT	77	864
904120	2386	240 1	14477	1449 2	GGCTGGGTCTGTA GTG	66	865
904152	2500	251 5	14591	1460 6	GCTGCCTGACTGA GAT	33	866
904184	2544	255 9	14635	1465 0	ACCCATCACATGA CAA	80	867
904216	2714	272 9	14805	1482 0	TACCGGGTAAGAG CGA	84	868
904248	2795	281 0	14886	1490 1	GGCGGCGACAAGA CAG	58	869
904280	N/A	N/A	450	465	ACAGCAAACACGC TCC	18	870
904312	N/A	N/A	1338	1353	ATTCTGCAACGCA CCC	61	871
904344	N/A	N/A	642	657	CTGTCCCCAACTTA CC	7	872
904376	N/A	N/A	1887	1902	TCCGCCTCCTCAA CC	45	873
904408	N/A	N/A	2680	2695	CACCCTGGATCCC ATC	26	874
904440	N/A	N/A	4044	4059	CTCTTCATCTTGGT GA	69	875

044295

904472	N/A	N/A	4599	4614	CCAGATTGTTTGTC TA	62	876
904504	N/A	N/A	5018	5033	TGTCACCCTAAGG AGA	36	877
904536	N/A	N/A	5105	5120	CGCTGATTCCACTT CC	17	878
904568	N/A	N/A	5222	5237	ACCCCAGGGTCAG CTT	25	879
904600	N/A	N/A	5334	5349	CAGTTAAGCTGGA AGC	18	880
904632	N/A	N/A	5457	5472	GTAGCCGTGTTAT ATT	73	881
904664	N/A	N/A	5652	5667	ACTGAACTCAGCC CCT	50	882
904696	N/A	N/A	5744	5759	GTTTCCCAATTCAG CA	64	883
904728	N/A	N/A	5795	5810	CCTTGTCTCCGACA CT	88	884
904760	N/A	N/A	5851	5866	GTAAGTGCAACCA ATC	98	885
904792	N/A	N/A	5920	5935	CCCTAAACTCACA CTG	28	886
904824	N/A	N/A	5955	5970	GGCTAAGTTCCGG TCT	48	887
904856	N/A	N/A	6092	6107	AAACTCCACTGGG CCC	9	888
904888	N/A	N/A	6195	6210	AACTGCATTGCC TCC	72	889
904920	N/A	N/A	6236	6251	CCGCACCACAGCC GTT	26	890
904952	N/A	N/A	6307	6322	CGCTGGGTCTGAC CCA	22	891

044295

904984	N/A	N/A	6368	6383	CACAGGATCCTGA CAA	0	892
905016	N/A	N/A	6439	6454	AGCAGGTTACAT GAC	78	893
905048	N/A	N/A	6587	6602	CCTGAAACTGCAA GCT	41	894
905080	N/A	N/A	6631	6646	CTGGACAGGCAAT ACC	24	895
905112	N/A	N/A	6735	6750	TTGGATGGAAGGA ACC	75	896
905144	N/A	N/A	6823	6838	AATGAACGCAATG CTG	83	897
905176	N/A	N/A	6983	6998	GTGCTCTCGGCTTC TA	59	898
905208	N/A	N/A	7113	7128	CACGGCTCTCCAC TGT	30	899
905240	N/A	N/A	7234	7249	GGGCACTCTCAGA TGG	44	900
905272	N/A	N/A	7286	7301	CCACAGCATTGAG TAC	58	901
905304	N/A	N/A	7460	7475	AACCATCAAGCAG GAA	70	902
905336	N/A	N/A	7532	7547	AGTGCCCGGCCAC CTC	37	903
905368	N/A	N/A	7892	7907	GGACCAGTATGTA TTT	34	904
905400	N/A	N/A	7988	8003	GTCAGTACAGAGC AGG	96	905
905432	N/A	N/A	8066	8081	CACACATGTTTCA ACA	48	906
905464	N/A	N/A	8156	8171	ATTTCCACTATTTT AG	59	907

905496	N/A	N/A	8271	8286	GAAAATATCAGAG TGT	94	908
905528	N/A	N/A	8375	8390	GGTCAAACACTTT ATA	58	909
905560	N/A	N/A	8443	8458	AGTGAGCCTTCCA GGC	11	910
905592	N/A	N/A	8565	8580	AGATGTTGAAGTC ACC	67	911
905624	N/A	N/A	8704	8719	GGGACACAAGAAG ACT	23	912
905656	N/A	N/A	8812	8827	CTACATTTGGAGA TCT	62	913
905688	N/A	N/A	8879	8894	TCATTAGTGCTATA GA	91	914
905720	N/A	N/A	8947	8962	CATTGCATAAGAG ATG	19	915

Таблица 14

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	82	13
903417	15	30	508	523	CCGAGGAATTCGA AAG	12	916

044295

903449	56	71	549	564	CTGTATAATAACC AGA	47	917
903481	209	224	N/A	N/A	AGTGCACTCATCC AGA	0	918
903513	292	307	4767	4782	GATCTCCAGTATCT GT	28	919
903641	618	633	12709	1272 4	TATGTTATCCTCAA GC	52	920
903673	660	675	12751	1276 6	GTGGACCTTCTGA ACC	0	921
903705	732	747	12823	1283 8	GCCGACGAGGGTC AGG	11	922
903737	794	809	12885	1290 0	AACTCCATCCCAG GTT	0	923
903769	839	854	12930	1294 5	TCCATGGTACTGCT GG	0	924
903801	893	908	12984	1299 9	CTTTTGATGACCA GGT	60	925
903833	999	101 4	13090	1310 5	GTCCTTCCCAATGC CT	28	926
903865	1050	106 5	13141	1315 6	GGCATGCGGTACT GAC	37	927
903897	1110	112 5	13201	1321 6	CTCCACCTGTTTAC CG	57	928
903929	1201	121 6	13292	1330 7	CTACATCCAGCAC AAG	72	929
903961	1336	135 1	13427	1344 2	CCGCCTGCAGAAT CTT	91	930
903993	1405	142 0	13496	1351 1	TTTTGTCCTGGCCC CT	83	931
904025	1782	179 7	13873	1388 8	ATGCCAAAGTCCC TAA	96	932

044295

904057	1873	188 8	13964	1397 9	TTTCCCTTATTGCA GG	77	933
904089	2259	227 4	14350	1436 5	TATTCTTCCGTCAA TA	50	934
904121	2401	241 6	14492	1450 7	GGACATTGAACCT GGG	86	935
904153	2501	251 6	14592	1460 7	CGCTGCCTGACTG AGA	58	936
904185	2545	256 0	14636	1465 1	GACCCATCACATG ACA	59	937
904217	2715	273 0	14806	1482 1	TTACCGGGTAAGA GCG	76	938
904249	2796	281 1	14887	1490 2	GGGCGGCGACAAG ACA	82	939
904281	N/A	N/A	451	466	CACAGCAAACACG CTC	30	940
904313	N/A	N/A	1339	1354	CATTCTGCAACGC ACC	54	941
904345	N/A	N/A	651	666	GCAGGTCAACTGT CCC	0	942
904377	N/A	N/A	1888	1903	ATCCGCCTCCTTCA AC	17	943
904409	N/A	N/A	2706	2721	ATTCCCCGACAC TTG	62	944
904441	N/A	N/A	4045	4060	ACTCTTCATCTTGG TG	73	945
904473	N/A	N/A	4607	4622	AACCTAAACCAGA TTG	0	946
904505	N/A	N/A	5019	5034	GTGTCACCCTAAG GAG	29	947
904537	N/A	N/A	5106	5121	CCGCTGATTCCACT TC	35	948

044295

904569	N/A	N/A	5233	5248	CAGGTGGAAACAC CCC	1	949
904601	N/A	N/A	5335	5350	CCAGTTAAGCTGG AAG	4	950
904633	N/A	N/A	5458	5473	GGTAGCCGTGTTA TAT	74	951
904665	N/A	N/A	5653	5668	GACTGAACTCAGC CCC	57	952
904697	N/A	N/A	5745	5760	TGTTTCCAATTCA GC	67	953
904729	N/A	N/A	5796	5811	ACCTTGCTCCGAC AC	71	954
904761	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCAACC AAT	85	955
904793	N/A	N/A	5921	5936	TCCCTAAACTCAC ACT	18	956
904825	N/A	N/A	5956	5971	AGGCTAAGTTCCG GTC	35	957
904857	N/A	N/A	6093	6108	CAAACCTCCACTGG GCC	16	958
904889	N/A	N/A	6196	6211	AAACTGCATTGCC CTC	64	959
904921	N/A	N/A	6237	6252	CCCGCACCACAGC CGT	44	960
904953	N/A	N/A	6308	6323	GCGCTGGGTCTGA CCC	0	961
904985	N/A	N/A	6369	6384	CCACAGGATCCTG ACA	14	962
905017	N/A	N/A	6512	6527	TAAAGCCAGCTGA CAG	47	963
905049	N/A	N/A	6588	6603	CCCTGAAACTGCA AGC	32	964

044295

905081	N/A	N/A	6632	6647	CCTGGACAGGCAA TAC	0	965
905113	N/A	N/A	6736	6751	TTTGGATGGAAGG AAC	71	966
905145	N/A	N/A	6824	6839	AAATGAACGCAAT GCT	65	967
905177	N/A	N/A	6984	6999	AGTGCTCTCGGCTT CT	39	968
905209	N/A	N/A	7114	7129	ACACGGCTCTCCA CTG	55	969
905241	N/A	N/A	7235	7250	TGGGCACTCTCAG ATG	25	970
905273	N/A	N/A	7289	7304	ACTCCACAGCATT GAG	4	971
905305	N/A	N/A	7461	7476	AAACCATCAAGCA GGA	63	972
905337	N/A	N/A	7829	7844	ACAAGAGACCTCA TTC	48	973
905369	N/A	N/A	7893	7908	GGGACCAGTATGT ATT	21	974
905401	N/A	N/A	7990	8005	AAGTCAGTACAGA GCA	94	975
905433	N/A	N/A	8067	8082	CCACACATGTTTC AAC	62	976
905465	N/A	N/A	8158	8173	GAATTCCACTATT TT	74	977
905497	N/A	N/A	8307	8322	GGTTCAAAAGCAG CAT	96	978
905529	N/A	N/A	8376	8391	GGGTCAAACACTT TAT	78	979
905561	N/A	N/A	8444	8459	AAGTGAGCCTTCC AGG	30	980
905593	N/A	N/A	8566	8581	CAGATGTTGAAGT CAC	56	981
905625	N/A	N/A	8723	8738	CCTATTGTAAGAA CAG	58	982
905657	N/A	N/A	8820	8835	TCAGGTGACTACA TTT	89	983
905689	N/A	N/A	8880	8895	GTCATTAGTGCTAT AG	95	984
905721	N/A	N/A	8948	8963	CCATTGCATAAGA GAT	84	985

Таблица 15

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	86	13
903418	16	31	509	524	ACCGAGGAATTCG AAA	22	986
903450	59	74	552	567	CGTCTGTATAATA ACC	37	987
903482	210	225	N/A	N/A	AAGTGCACTCATC CAG	50	988
903514	293	308	4768	4783	GGATCTCCAGTAT CTG	15	989

044295

903642	619	634	12710	1272 5	TTATGTTATCCTCA AG	67	990
903674	661	676	12752	1276 7	TGTGGACCTTCTG AAC	16	991
903706	733	748	12824	1283 9	TGCCGACGAGGGT CAG	42	992
903738	795	810	12886	1290 1	CAACTCCATCCCA GGT	37	993
903770	841	856	12932	1294 7	AGTCCATGGTACT GCT	21	994
903802	894	909	12985	1300 0	GCTTTTGATGACC AGG	87	995
903834	1000	101 5	13091	1310 6	TGTCCTTCCCAATG CC	38	996
903866	1052	106 7	13143	1315 8	GAGGCATGCGGTA CTG	53	997
903898	1111	112 6	13202	1321 7	TCTCCACCTGTTCA CC	63	998
903930	1204	121 9	13295	1331 0	AGACTACATCCAG CAC	81	999
903962	1337	135 2	13428	1344 3	TCCGCCTGCAGAA TCT	76	100 0
903994	1406	142 1	13497	1351 2	ATTTTGTCTGGCC CC	64	100 1
904026	1787	180 2	13878	1389 3	TGGAAATGCCAAA GTC	97	100 2
904058	1884	189 9	13975	1399 0	CAGTCCCATTTTT CC	93	100 3
904090	2260	227 5	14351	1436 6	CTATTCTCCGTCA AT	67	100 4
904122	2402	241 7	14493	1450 8	AGGACATTGAACC TGG	65	100 5

044295

904154	2502	251 7	14593	1460 8	CCGCTGCCTGACT GAG	81	100 6
904186	2546	256 1	14637	1465 2	GGACCCATCACAT GAC	55	100 7
904218	2716	273 1	14807	1482 2	CTTACCGGGTAAG AGC	49	100 8
904250	2797	281 2	14888	1490 3	TGGGCGGCGACAA GAC	74	100 9
904282	N/A	N/A	457	472	ACCAAGCACAGCA AAC	0	101 0
904314	N/A	N/A	1341	1356	ACCATTCTGCAAC GCA	68	101 1
904346	N/A	N/A	655	670	GGAGGCAGGTCAA CTG	5	101 2
904378	N/A	N/A	2051	2066	TGACCACCTGTCTT GG	0	101 3
904410	N/A	N/A	2716	2731	GGTGCCTCGGATT CCC	9	101 4
904442	N/A	N/A	4052	4067	GTGCTCAACTCTTC AT	76	101 5
904474	N/A	N/A	4615	4630	CCAAGACCAACCT AAA	29	101 6
904506	N/A	N/A	5020	5035	CGTGTACCCCTAA GGA	51	101 7
904538	N/A	N/A	5107	5122	CCCGCTGATTCCA CTT	36	101 8
904570	N/A	N/A	5234	5249	TCAGGTGGAAACA CCC	11	101 9
904602	N/A	N/A	5336	5351	TCCAGTTAAGCTG GAA	0	102 0
904634	N/A	N/A	5460	5475	CAGGTAGCCGTGT TAT	41	102 1

044295

904666	N/A	N/A	5654	5669	TGACTGAACTCAG CCC	43	102 2
904698	N/A	N/A	5747	5762	GCTGTTTCCCAATT CA	57	102 3
904730	N/A	N/A	5797	5812	AACCTTGTCTCCG ACA	46	102 4
904762	N/A	N/A	5853	5868	TTGTAAGTGCAAC CAA	76	102 5
904794	N/A	N/A	5925	5940	GACCTCCCTAAAC TCA	13	102 6
904826	N/A	N/A	5957	5972	AAGGCTAAGTTCC GGT	47	102 7
904858	N/A	N/A	6104	6119	GACAAGAACCCCA AAC	0	102 8
904890	N/A	N/A	6197	6212	AAAAGTGCATTGC CCT	72	102 9
904922	N/A	N/A	6238	6253	ACCCGCACCACAG CCG	12	103 0
904954	N/A	N/A	6320	6335	AGATCCAACCTCGG CGC	7	103 1
904986	N/A	N/A	6370	6385	CCCACAGGATCCT GAC	25	103 2
905018	N/A	N/A	6514	6529	CTTAAAGCCAGCT GAC	25	103 3
905050	N/A	N/A	6590	6605	CCCCCTGAAACTG CAA	34	103 4
905082	N/A	N/A	6633	6648	TCCTGGACAGGCA ATA	32	103 5
905114	N/A	N/A	6739	6754	AGGTTTGGATGGA AGG	90	103 6
905146	N/A	N/A	6825	6840	GAAATGAACGCAA TGC	87	103 7

044295

905178	N/A	N/A	6985	7000	GAGTGCTCTCGGC TTC	47	103 8
905210	N/A	N/A	7115	7130	TACACGGCTCTCC ACT	73	103 9
905242	N/A	N/A	7236	7251	TTGGGCACTCTCA GAT	8	104 0
905274	N/A	N/A	7290	7305	AACTCCACAGCAT TGA	53	104 1
905306	N/A	N/A	7466	7481	GCCCAAACCATC AAG	3	104 2
905338	N/A	N/A	7830	7845	CACAAGAGACCTC ATT	15	104 3
905370	N/A	N/A	7917	7932	TATGGAATTGCAG ATA	85	104 4
905402	N/A	N/A	7991	8006	CAAGTCAGTACAG AGC	93	104 5
905434	N/A	N/A	8068	8083	CCCACACATGTTT CAA	58	104 6
905466	N/A	N/A	8159	8174	AGAATTTCCACTA TTT	82	104 7
905498	N/A	N/A	8308	8323	TGGTCAAAGCA GCA	90	104 8
905530	N/A	N/A	8377	8392	TGGGTCAAACACT TTA	63	104 9
905562	N/A	N/A	8445	8460	GAAGTGAGCCTTC CAG	60	105 0
905594	N/A	N/A	8567	8582	CCAGATGTTGAAG TCA	76	105 1
905626	N/A	N/A	8724	8739	TCCTATTGTAAGA ACA	54	105 2
905658	N/A	N/A	8821	8836	CTCAGGTGACTAC ATT	87	105 3
905690	N/A	N/A	8881	8896	AGTCATTAGTGCT ATA	90	105 4
905722	N/A	N/A	8949	8964	GCCATTGCATAAG AGA	29	105 5

Таблица 16

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	TACCGAGGAATTC GAA	13	1056
903451	73	88	566	581	CACCTCCAGTTAT GCG	51	1057
903483	211	226	N/A	N/A	AAAGTGCACTCAT CCA	71	1058
903515	294	309	4769	4784	AGGATCTCCAGTA TCT	24	1059
903643	620	635	12711	12726	CTTATGTTATCCTC AA	81	1060
903675	662	677	12753	12768	TTGTGGACCTTCTG AA	58	1061
903707	734	749	12825	12840	ATGCCGACGAGGG TCA	49	1062
903739	801	816	12892	12907	GATCCCAACTCC ATC	10	1063

044295

903771	842	857	12933	1294 8	TAGTCCATGGTAC TGC	4	106 4
903803	896	911	12987	1300 2	AGGCTTTTGATGA CCA	24	106 5
903835	1001	101 6	13092	1310 7	ATGTCCTTCCCAAT GC	32	106 6
903867	1053	106 8	13144	1315 9	TGAGGCATGCGGT ACT	88	106 7
903899	1115	113 0	13206	1322 1	ACCCTCTCCACCT GTT	41	106 8
903931	1205	122 0	13296	1331 1	TAGACTACATCCA GCA	72	106 9
903963	1338	135 3	13429	1344 4	GTCCGCCTGCAGA ATC	82	107 0
903995	1701	171 6	13792	1380 7	AAAAGCGATGGCT CAC	57	107 1
904027	1791	180 6	13882	1389 7	GCTATGGAAATGC CAA	90	107 2
904059	1886	190 1	13977	1399 2	TCCAGTCCCATTT TT	90	107 3
904091	2264	227 9	14355	1437 0	CTCTCTATTCTTCC GT	92	107 4
904123	2404	241 9	14495	1451 0	GGAGGACATTGAA CCT	62	107 5
904155	2503	251 8	14594	1460 9	GCCGCTGCCTGAC TGA	48	107 6
904187	2589	260 4	14680	1469 5	CAGTGTTCAAGCA GGG	83	107 7
904219	2717	273 2	14808	1482 3	ACTTACCGGGTAA GAG	49	107 8
904251	2798	281 3	14889	1490 4	CTGGGCGGCGACA AGA	39	107 9

044295

904283	N/A	N/A	458	473	GACCAAGCACAGC AAA	0	108 0
904315	N/A	N/A	1342	1357	CACCATTCTGCAA CGC	74	108 1
904347	N/A	N/A	767	782	CAATCAGACTCAA GCC	19	108 2
904379	N/A	N/A	2053	2068	CGTGACCACCTGT CTT	16	108 3
904411	N/A	N/A	2721	2736	GAGCTGGTGCCTC GGA	30	108 4
904443	N/A	N/A	4081	4096	CCTCATTGCAAAT CCT	96	108 5
904475	N/A	N/A	4648	4663	GCTCTGCAAATCT CTC	15	108 6
904507	N/A	N/A	5021	5036	CCGTGTCACCCTA AGG	54	108 7
904539	N/A	N/A	5108	5123	CCCCGCTGATTCC ACT	16	108 8
904571	N/A	N/A	5235	5250	CTCAGGTGGAAAC ACC	34	108 9
904603	N/A	N/A	5337	5352	GTCCAGTTAAGCT GGA	9	109 0
904635	N/A	N/A	5461	5476	CCAGGTAGCCGTG TTA	74	109 1
904667	N/A	N/A	5655	5670	ATGACTGAACTCA GCC	32	109 2
904699	N/A	N/A	5757	5772	CCTCCAGTTTGCTG TT	48	109 3
904731	N/A	N/A	5798	5813	AAACCTTGCTCC GAC	66	109 4
904763	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGCAA CCA	96	109 5

044295

904795	N/A	N/A	5926	5941	AGACCTCCCTAAA CTC	8	109 6
904827	N/A	N/A	5958	5973	CAAGGCTAAGTTC CGG	64	109 7
904859	N/A	N/A	6106	6121	AAGACAAGAACCC CAA	68	109 8
904891	N/A	N/A	6198	6213	CAAACTGCATTG CCC	50	109 9
904923	N/A	N/A	6242	6257	ACCCACCCGCACC ACA	16	110 0
904955	N/A	N/A	6321	6336	GAGATCCAACCTCG GCG	11	110 1
904987	N/A	N/A	6371	6386	GCCCACAGGATCC TGA	0	110 2
905051	N/A	N/A	6592	6607	AACCCCTGAAAC TGC	65	110 3
905083	N/A	N/A	6634	6649	TTCCTGGACAGGC AAT	31	110 4
905115	N/A	N/A	6740	6755	CAGGTTTGGATGG AAG	74	110 5
905147	N/A	N/A	6826	6841	GGAAATGAACGCA ATG	91	110 6
905179	N/A	N/A	6986	7001	TGAGTGCTCTCGG CTT	62	110 7
905211	N/A	N/A	7116	7131	GTACACGGCTCTC CAC	7	110 8
905243	N/A	N/A	7237	7252	CTTGGGCACTCTC AGA	44	110 9
905275	N/A	N/A	7291	7306	AAACTCCACAGCA TTG	30	111 0
905307	N/A	N/A	7467	7482	CGCCCAAACCAT CAA	44	111 1

044295

905339	N/A	N/A	7833	7848	ACACACAAGAGAC CTC	0	111 2
905371	N/A	N/A	7918	7933	TTATGGAATTGCA GAT	93	111 3
905403	N/A	N/A	7992	8007	TCAAGTCAGTACA GAG	92	111 4
905435	N/A	N/A	8070	8085	CACCCACACATGT TTC	49	111 5
905467	N/A	N/A	8160	8175	CAGAATTTCCACT ATT	85	111 6
905499	N/A	N/A	8309	8324	TTGGTTCAAAAGC AGC	92	111 7
905531	N/A	N/A	8378	8393	TTGGGTCAAACAC TTT	69	111 8
905563	N/A	N/A	8448	8463	CATGAAGTGAGCC TTC	56	111 9
905595	N/A	N/A	8568	8583	GCCAGATGTTGAA GTC	34	112 0
905627	N/A	N/A	8725	8740	GTCCTATTGTAAG AAC	24	112 1
905659	N/A	N/A	8822	8837	ACTCAGGTGACTA CAT	71	112 2
905691	N/A	N/A	8882	8897	GAGTCATTAGTGC TAT	92	112 3
905723	N/A	N/A	8951	8966	CAGCCATTGCATA AGA	46	112 4

Таблица 17

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

Номер соединения	SEQ ID: 1,	SEQ ID: 2,	SEQ ID: 2,	Последовательность	% подавления	SEQ ID NO	
	стартовый сайт	1, стоп-сайт	стартовый сайт	стоп-сайт			
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGCAGC ATT	84	13
903420	18	33	511	526	ATACCGAGGAATT CGA	5	112 5
903452	74	89	567	582	CCACCTCCAGTTA TGC	70	112 6
903484	212	227	4505	4520	AAAAGTGCACCTCA TCC	65	112 7
903516	295	310	4770	4785	GAGGATCTCCAGT ATC	60	112 8
903644	623	638	12714	12729	CTTCTTATGTTATC CT	90	112 9
903676	663	678	12754	12769	TTTGTGGACCTTCT GA	76	113 0
903708	735	750	12826	12841	CATGCCGACGAGG GTC	25	113 1
903740	805	820	12896	12911	CTGTGATTCCCAA CTC	66	113 2
903772	843	858	12934	12949	GTAGTCCATGGTA CTG	15	113 3
903804	897	912	12988	13003	AAGGCTTTTGATG ACC	64	113 4
903836	1002	1017	13093	13108	GATGTCCTTCCCA ATG	29	113 5
903868	1054	1069	13145	13160	CTGAGGCATGCGG TAC	78	113 6
903900	1116	1131	13207	13222	AACCCTCTCCACC TGT	48	113 7

044295

903932	1206	122 1	13297	1331 2	GTAGACTACATCC AGC	63	113 8
903964	1339	135 4	13430	1344 5	GGTCCGCCTGCAG AAT	70	113 9
903996	1706	172 1	13797	1381 2	GGGTCAAAGCGA TGG	94	114 0
904028	1792	180 7	13883	1389 8	AGCTATGGAAATG CCA	62	114 1
904060	1888	190 3	13979	1399 4	TCTCCAGTCCCAT TT	73	114 2
904092	2270	228 5	14361	1437 6	AGCCTCCTCTCTAT TC	49	114 3
904124	2405	242 0	14496	1451 1	CGGAGGACATTGA ACC	89	114 4
904156	2504	251 9	14595	1461 0	AGCCGCTGCCTGA CTG	54	114 5
904188	2590	260 5	14681	1469 6	TCAGTGTTCAAGC AGG	92	114 6
904220	2718	273 3	14809	1482 4	TACTTACCGGGTA AGA	47	114 7
904252	2799	281 4	14890	1490 5	CCTGGGCGGCGAC AAG	53	114 8
904284	N/A	N/A	459	474	TGACCAAGCACAG CAA	10	114 9
904316	N/A	N/A	1343	1358	GCACCATTCTGCA ACG	29	115 0
904348	N/A	N/A	801	816	TCTATAGTTTAAAG AGC	6	115 1
904380	N/A	N/A	2437	2452	TCCCGCCTCAGGG CTC	22	115 2
904412	N/A	N/A	2788	2803	ACACCATCTCATG AGC	59	115 3

044295

904444	N/A	N/A	4200	4215	GTTTTTACAATAGT GC	97	115 4
904476	N/A	N/A	4667	4682	GCTTGCTTGAGCA GCC	16	115 5
904508	N/A	N/A	5022	5037	GCCGTGTCACCCT AAG	65	115 6
904540	N/A	N/A	5109	5124	CCCCCGCTGATTC CAC	43	115 7
904572	N/A	N/A	5236	5251	CCTCAGGTGGAAA CAC	0	115 8
904604	N/A	N/A	5338	5353	GTCCAGTTAAGC TGG	12	115 9
904636	N/A	N/A	5462	5477	GCCAGGTAGCCGT GTT	61	116 0
904668	N/A	N/A	5656	5671	GATGACTGAACTC AGC	63	116 1
904700	N/A	N/A	5760	5775	CCTCCTCCAGTTTG CT	50	116 2
904732	N/A	N/A	5799	5814	TAAACCTTGTCTCC GA	87	116 3
904764	N/A	N/A	5855	5870	TTTGTAAAGTGCA ACC	94	116 4
904796	N/A	N/A	5927	5942	GAGACCTCCCTAA ACT	26	116 5
904828	N/A	N/A	5959	5974	GCAAGGCTAAGTT CCG	97	116 6
904860	N/A	N/A	6108	6123	CAAAGACAAGAAC CCC	68	116 7
904892	N/A	N/A	6199	6214	ACAAAAGTGCATT GCC	50	116 8
904924	N/A	N/A	6254	6269	ACTAAACCCCACA CCC	6	116 9

044295

904956	N/A	N/A	6322	6337	TGAGATCCA ACTC GGC	65	117 0
904988	N/A	N/A	6372	6387	GGCCACAGG ATC CTG	0	117 1
905020	N/A	N/A	6536	6551	CTTCTGTTA GATAC AA	93	117 2
905052	N/A	N/A	6593	6608	TAACCCCCT GAAA CTG	61	117 3
905084	N/A	N/A	6635	6650	ATTCCTGG ACAGG CAA	62	117 4
905116	N/A	N/A	6741	6756	CCAGGTTT GGATG GAA	73	117 5
905148	N/A	N/A	6827	6842	GGGAAAT GAACGC AAT	89	117 6
905180	N/A	N/A	6987	7002	CTGAGTG CTCTCG GCT	77	117 7
905212	N/A	N/A	7117	7132	GGTACAC GGCTCT CCA	29	117 8
905244	N/A	N/A	7238	7253	TCTTGGG CACTCTC AG	80	117 9
905276	N/A	N/A	7298	7313	ATGTCTCA AACTC CAC	90	118 0
905308	N/A	N/A	7468	7483	CCGCCAAA ACCA TCA	58	118 1
905340	N/A	N/A	7835	7850	GCACACAC AAGAG ACC	13	118 2
905372	N/A	N/A	7921	7936	GAATTAT GGAATT GCA	90	118 3
905404	N/A	N/A	7994	8009	ACTCAAG TCAGTA CAG	87	118 4
905436	N/A	N/A	8077	8092	GTAATCAC ACCCA CAC	50	118 5

905468	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTTCCA CTA	92	118 6
905500	N/A	N/A	8310	8325	ATTGGTTCAAAAG CAG	85	118 7
905532	N/A	N/A	8379	8394	GTTGGGTCAAACA CTT	71	118 8
905564	N/A	N/A	8449	8464	ACATGAAGTGAGC CTT	88	118 9
905596	N/A	N/A	8620	8635	TTTGGCACCTTCAC CT	53	119 0
905628	N/A	N/A	8738	8753	TTAGAGGGCTAGT GTC	82	119 1
905660	N/A	N/A	8823	8838	AACTCAGGTGACT ACA	68	119 2
905692	N/A	N/A	8883	8898	GGAGTCATTAGTG CTA	82	119 3
905724	N/A	N/A	8952	8967	ACAGCCATTGCAT AAG	50	119 4

Таблица 18

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	87	13

903421	19	34	512	527	TATACCGAGGAAT TCG	23	119 5
903453	75	90	568	583	CCCACCTCCAGTT ATG	45	119 6
903485	217	232	4510	4525	CAAGGAAAAGTGC ACT	33	119 7
903517	296	311	4771	4786	TGAGGATCTCCAG TAT	69	119 8
903613	527	542	12618	1263 3	TTCATGATCATTG TC	88	119 9
903645	624	639	12715	1273 0	CCTTCTTATGTTAT CC	82	120 0
903677	664	679	12755	1277 0	CTTTGTGGACCTTC TG	74	120 1
903709	736	751	12827	1284 2	CCATGCCGACGAG GGT	25	120 2
903741	806	821	12897	1291 2	GCTGTGATTCCCA ACT	59	120 3
903773	844	859	12935	1295 0	CGTAGTCCATGGT ACT	25	120 4
903805	898	913	12989	1300 4	CAAGGCTTTTGAT GAC	88	120 5
903837	1003	101 8	13094	1310 9	GGATGTCTTCCC AAT	46	120 6
903869	1079	109 4	13170	1318 5	GGCTCAGTGACCC GGG	17	120 7
903901	1119	113 4	13210	1322 5	ATTAACCCTCTCCA CC	27	120 8
903933	1207	122 2	13298	1331 3	GGTAGACTACATC CAG	59	120 9
903965	1340	135 5	13431	1344 6	TGGTCCGCCTGCA GAA	83	121 0

044295

904029	1793	180 8	13884	1389 9	CAGCTATGGAAAT GCC	86	121 1
904061	1890	190 5	13981	1399 6	ACTCTCCAGTTCCC AT	88	121 2
904093	2272	228 7	14363	1437 8	CAAGCCTCCTCTCT AT	81	121 3
904125	2407	242 2	14498	1451 3	TTCGGAGGACATT GAA	19	121 4
904157	2505	252 0	14596	1461 1	AAGCCGCTGCCTG ACT	48	121 5
904189	2591	260 6	14682	1469 7	TTCAGTGTTCAAG CAG	92	121 6
904253	2800	281 5	14891	1490 6	TCCTGGGCGGCGA CAA	92	121 7
904317	N/A	N/A	1344	1359	GGCACCATTCTGC AAC	28	121 8
904349	N/A	N/A	807	822	CAACCCTCTATAG TTT	12	121 9
904381	N/A	N/A	2448	2463	GGAGCCCTCCCTC CCG	0	122 0
904413	N/A	N/A	2821	2836	TGTGTGATCCCCTA GG	22	122 1
904445	N/A	N/A	4206	4221	GCCAGTGTTTTTAC AA	72	122 2
904477	N/A	N/A	4691	4706	TGAGCCACCAGTG GAC	0	122 3
904541	N/A	N/A	5110	5125	CCCCCGCTGATTC CA	31	122 4
904573	N/A	N/A	5238	5253	AGCCTCAGGTGGA AAC	53	122 5
904605	N/A	N/A	5339	5354	GGGTCCAGTTAAG CTG	14	122 6

044295

904669	N/A	N/A	5658	5673	TAGATGACTGAAC TCA	79	122 7
904701	N/A	N/A	5761	5776	GCCTCCTCCAGTTT GC	34	122 8
904733	N/A	N/A	5801	5816	GATAAACCTTGTC TCC	65	122 9
904765	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGTGC AAC	73	123 0
904797	N/A	N/A	5928	5943	GGAGACCTCCCTA AAC	33	123 1
904829	N/A	N/A	5960	5975	GGCAAGGCTAAGT TCC	91	123 2
904861	N/A	N/A	6111	6126	CAGCAAAGACAAG AAC	53	123 3
904893	N/A	N/A	6201	6216	GTACAAAAGTCA TTG	31	123 4
904925	N/A	N/A	6255	6270	CACTAAACCCAC ACC	26	123 5
904957	N/A	N/A	6323	6338	GTGAGATCCAAC CGG	77	123 6
904989	N/A	N/A	6374	6389	TGGGCCACAGGA TCC	4	123 7
905021	N/A	N/A	6537	6552	ACTTCTGTTAGATA CA	95	123 8
905053	N/A	N/A	6594	6609	GTAACCCCTGAA ACT	45	123 9
905085	N/A	N/A	6638	6653	AACATTCCTGGAC AGG	31	124 0
905117	N/A	N/A	6742	6757	CCCAGGTTTGGAT GGA	49	124 1
905149	N/A	N/A	6828	6843	AGGGAATGAACG CAA	86	124 2

044295

905181	N/A	N/A	6988	7003	GCTGAGTGCTCTC GGC	57	124 3
905213	N/A	N/A	7118	7133	GGGTACACGGCTC TCC	38	124 4
905245	N/A	N/A	7239	7254	GTCTTGGGCACTCT CA	89	124 5
905277	N/A	N/A	7300	7315	TAATGTCTCAAAC TCC	90	124 6
905309	N/A	N/A	7469	7484	ACCGCCCAAAC ATC	57	124 7
905341	N/A	N/A	7836	7851	TGCACACACAAGA GAC	0	124 8
905373	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGGAAT TGC	98	124 9
905405	N/A	N/A	7995	8010	AACTCAAGTCAGT ACA	81	125 0
905437	N/A	N/A	8081	8096	CCCTGTAATCACA CCC	71	125 1
905501	N/A	N/A	8311	8326	TATTGGTTCAAAA GCA	87	125 2
905533	N/A	N/A	8381	8396	CTGTTGGGTCAAA CAC	41	125 3
905565	N/A	N/A	8450	8465	AACATGAAGTGAG CCT	88	125 4
905597	N/A	N/A	8621	8636	TTTTGGCACCTTCA CC	76	125 5
905629	N/A	N/A	8739	8754	ATTAGAGGGCTAG TGT	73	125 6
905661	N/A	N/A	8824	8839	AAACTCAGGTGAC TAC	75	125 7
905693	N/A	N/A	8884	8899	TGGAGTCATTAGT GCT	91	125 8
905725	N/A	N/A	8953	8968	AACAGCCATTGCA TAA	10	125 9

Таблица 19

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTCAAAAGCAGC ATT	74	13
903426	24	39	517	532	CAAGATATACCGA GGA	0	126 0
903458	125	140	618	633	TTCCCCTGGCAGA GAC	3	126 1
903490	253	268	N/A	N/A	CCCTCGCTCCAGC TTC	61	126 2
903522	303	318	4778	4793	CTTACTTTGAGGA TCT	68	126 3
903618	560	575	12651	12666	TACTGCTGGCCTTT AT	59	126 4
903650	629	644	12720	12735	CGGAGCCTTCTTA TGT	30	126 5
903682	670	685	12761	12776	TGGTGCCTTTGTG GAC	0	126 6
903714	741	756	12832	12847	CAGACCCATGCCG ACG	37	126 7

044295

903746	811	826	12902	1291 7	AAGCGGCTGTGAT TCC	60	126 8
903778	850	865	12941	1295 6	TCTTTCCGTAGTCC AT	14	126 9
903810	931	946	13022	1303 7	CACCCAAAAACTC CCT	59	127 0
903842	1008	102 3	13099	1311 4	GGCACGGATGTCC TTC	48	127 1
903874	1084	109 9	13175	1319 0	AGATTGGCTCAGT GAC	91	127 2
903906	1127	114 2	13218	1323 3	CTGGGTTTCATTAA CCC	0	127 3
903938	1212	122 7	13303	1331 8	CACGAGGTAGACT ACA	56	127 4
903970	1345	136 0	13436	1345 1	GTTCTTGGTCCGCC TG	62	127 5
904002	1741	175 6	13832	1384 7	ACCCTCTTTATCCC CC	91	127 6
904034	1799	181 4	13890	1390 5	TGTGCTCAGCTAT GGA	84	127 7
904066	1926	194 1	14017	1403 2	TTAGTCTAAAGTA AAC	44	127 8
904098	2284	229 9	14375	1439 0	TGCTGGTTCCTTCA AG	76	127 9
904130	2413	242 8	14504	1451 9	TCATTCTTCGGAG GAC	73	128 0
904162	2511	252 6	14602	1461 7	ATCAGGAAGCCGC TGC	52	128 1
904194	2609	262 4	14700	1471 5	ATGGCCCACCACC TGC	0	128 2
904226	2736	275 1	14827	1484 2	GCTAATTTTCTGAC TG	96	128 3

044295

904258	2805	2820	14896	14911	GTCAATCCTGGGC GGC	63	1284
904322	N/A	N/A	1374	1389	TCATGATTGCAAA GCT	20	1285
904354	N/A	N/A	837	852	AGCTTTGTGAACC CAT	10	1286
904386	N/A	N/A	2482	2497	GCCCAAGCCCAGT CCA	0	1287
904418	N/A	N/A	3410	3425	AGGGTATATGAAA GTT	77	1288
904450	N/A	N/A	4340	4355	AGCCAGTGTGTAT TGC	83	1289
904482	N/A	N/A	4733	4748	TTGCACCCTTGAG GAG	0	1290
904514	N/A	N/A	5058	5073	GCTAGGTGCCAGG GTA	78	1291
904546	N/A	N/A	5115	5130	CCCCCCCCCGC TGA	16	1292
904578	N/A	N/A	5303	5318	ACATTCCCACAGG GCC	0	1293
904610	N/A	N/A	5361	5376	GGATGTGGCAAAG GAC	54	1294
904642	N/A	N/A	5490	5505	GCCCTATTGTGTG GCA	0	1295
904674	N/A	N/A	5682	5697	ATTTTCTTTGACC GG	64	1296
904706	N/A	N/A	5766	5781	ACGAAGCTCCTC CAG	55	1297
904738	N/A	N/A	5807	5822	TCACCCGATAAAC CTT	82	1298
904770	N/A	N/A	5868	5883	CCCAAACAGGCAG TTT	57	1299

044295

904802	N/A	N/A	5933	5948	TATTCGGAGACCT CCC	5	130 0
904834	N/A	N/A	5965	5980	ACCTGGGCAAGGC TAA	52	130 1
904866	N/A	N/A	6138	6153	CTTACTCCACACCT TA	72	130 2
904898	N/A	N/A	6206	6221	GTTTGGTACAAAA CTG	0	130 3
904930	N/A	N/A	6261	6276	TTGTCTCACTAAA CCC	21	130 4
904962	N/A	N/A	6330	6345	AAGACCAGTGAGA TCC	50	130 5
904994	N/A	N/A	6402	6417	AACCACCTGTAGG GAC	69	130 6
905026	N/A	N/A	6542	6557	TGGTACTTCTGTT AG	62	130 7
905058	N/A	N/A	6600	6615	ACAGCTGTAACCC CCT	13	130 8
905090	N/A	N/A	6680	6695	TGGTGGATATAAA AGC	39	130 9
905122	N/A	N/A	6794	6809	AGCGATTGTCTTG TTT	72	131 0
905154	N/A	N/A	6879	6894	TGCCGTGGCAACT CTG	6	131 1
905186	N/A	N/A	7037	7052	GTTTTTCCTCAGTC CC	69	131 2
905218	N/A	N/A	7159	7174	GGCACCTCCATGT TGC	0	131 3
905250	N/A	N/A	7244	7259	TGCTGGTCTTGGG CAC	17	131 4
905282	N/A	N/A	7339	7354	CCTTATAGCTTACC TG	64	131 5

044295

905314	N/A	N/A	7475	7490	AGAGTCACCGCCC AAA	58	131 6
905346	N/A	N/A	7843	7858	CTTGCCGTGCACA CAC	10	131 7
905378	N/A	N/A	7939	7954	TGGTTTGCAGGGA TCT	56	131 8
905410	N/A	N/A	8001	8016	ACAAAGAACTCAA GTC	55	131 9
905442	N/A	N/A	8088	8103	GACTGCTCCCTGT AAT	0	132 0
905474	N/A	N/A	8175	8190	ATGTGTTTAGGCA TTC	81	132 1
905506	N/A	N/A	8327	8342	CATTGGGTTATGA AAT	48	132 2
905538	N/A	N/A	8386	8401	CATGCCTGTTGGG TCA	46	132 3
905570	N/A	N/A	8460	8475	GCTCAGCACCAAC ATG	0	132 4
905602	N/A	N/A	8631	8646	ACTCCAACCCTTTT GG	10	132 5
905634	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGAGG GCT	85	132 6
905666	N/A	N/A	8831	8846	AAGCTTTAAACTC AGG	62	132 7
905698	N/A	N/A	8893	8908	CTTGTTTTATGGAG TC	97	132 8
905730	N/A	N/A	8960	8975	AGTGCATAACAGC CAT	9	132 9

Таблица 20

Подавление mRNA APOL1 с помощью сЕt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	74	13
903427	25	40	518	533	CCAAGATATACCG AGG	12	133 0
903459	129	144	622	637	AATCTTCCCCTGG CAG	13	133 1
903491	254	269	N/A	N/A	ACCCTCGCTCCAG CTT	50	133 2
903523	306	321	4781	4796	GGGCTTACTTTGA GGA	0	133 3
903619	561	576	12652	12667	GTA CTGCTGGCCT TTA	47	133 4
903651	630	645	12721	12736	ACGGAGCCTTCTT ATG	34	133 5
903683	671	686	12762	12777	GTGGTGCCTTTGT GGA	0	133 6
903715	742	757	12833	12848	CCAGACCCATGCC GAC	49	133 7
903747	812	827	12903	12918	AAAGCGGCTGTGA TTC	29	133 8
903779	851	866	12942	12957	TTCTTCCGTAGTC CA	38	133 9
903811	932	947	13023	13038	TCACCCAAAAACT CCC	72	134 0

044295

903843	1010	102 5	13101	1311 6	AGGGCACGGATGT CCT	3	134 1
903875	1085	110 0	13176	1319 1	GAGATTGGCTCAG TGA	69	134 2
903907	1128	114 3	13219	1323 4	GCTGGGTTTCATTA ACC	6	134 3
903939	1230	124 5	13321	1333 6	TAAGTGCTTTGAT TCG	89	134 4
903971	1346	136 1	13437	1345 2	AGTTCTTGGTCCG CCT	52	134 5
904003	1742	175 7	13833	1384 8	CACCCTCTTTATCC CC	85	134 6
904035	1800	181 5	13891	1390 6	CTGTGCTCAGCTA TGG	73	134 7
904067	1928	194 3	14019	1403 4	CTTAGTCTAAAG TAA	16	134 8
904099	2334	234 9	14425	1444 0	ACTCTTGGGCTTTC TC	91	134 9
904131	2414	242 9	14505	1452 0	TTCATTCTTCGGA GGA	63	135 0
904163	2512	252 7	14603	1461 8	CATCAGGAAGCCG CTG	23	135 1
904195	2612	262 7	14703	1471 8	GCCATGGCCCACC ACC	0	135 2
904227	2744	275 9	14835	1485 0	GCTTTCATGCTAA TTT	40	135 3
904259	2806	282 1	14897	1491 2	GGTCAATCCTGGG CGG	58	135 4
904323	N/A	N/A	1375	1390	CTCATGATTGCAA AGC	69	135 5
904355	N/A	N/A	869	884	CTCAGCAGTCAAA ACC	24	135 6

044295

904387	N/A	N/A	2515	2530	GTCCTAGAAGAA GCC	25	135 7
904419	N/A	N/A	3411	3426	GAGGGTATATGAA AGT	59	135 8
904451	N/A	N/A	4351	4366	TAGCTGGTGATAG CCA	27	135 9
904483	N/A	N/A	4735	4750	TGTTGCACCCTTG AGG	23	136 0
904515	N/A	N/A	5064	5079	TCATTTGCTAGGT GCC	84	136 1
904547	N/A	N/A	5172	5187	GGTCAACCTCCTC TCC	3	136 2
904579	N/A	N/A	5304	5319	TACATTCCCACAG GGC	23	136 3
904611	N/A	N/A	5379	5394	CGCCAGGTCACAC AGA	69	136 4
904643	N/A	N/A	5491	5506	GGCCCTATTGTGT GGC	0	136 5
904675	N/A	N/A	5683	5698	GATTTTCTTTGAC CG	95	136 6
904707	N/A	N/A	5767	5782	CACGAAGCCTCCT CCA	38	136 7
904739	N/A	N/A	5808	5823	TTCACCCGATAAA CCT	69	136 8
904771	N/A	N/A	5869	5884	ACCCAAACAGGCA GTT	2	136 9
904803	N/A	N/A	5934	5949	GTATTCGGAGACC TCC	25	137 0
904835	N/A	N/A	5966	5981	AACCTGGGCAAGG CTA	21	137 1
904867	N/A	N/A	6140	6155	TGCTTACTCCACA CCT	65	137 2

044295

904899	N/A	N/A	6210	6225	CCATGTTTGGTAC AAA	61	137 3
904931	N/A	N/A	6262	6277	CTTGTCTCACTAA ACC	30	137 4
904963	N/A	N/A	6331	6346	TAAGACCAGTGAG ATC	41	137 5
904995	N/A	N/A	6403	6418	AAACCACCTGTAG GGA	42	137 6
905027	N/A	N/A	6543	6558	ATGGGTACTTCTG TTA	79	137 7
905059	N/A	N/A	6604	6619	TAGAACAGCTGTA ACC	48	137 8
905091	N/A	N/A	6682	6697	GCTGGTGGATATA AAA	0	137 9
905123	N/A	N/A	6795	6810	GAGCGATTGTCTT GTT	89	138 0
905155	N/A	N/A	6880	6895	TTGCCGTGGCAAC TCT	0	138 1
905187	N/A	N/A	7038	7053	AGTTTTTCCTCAGT CC	56	138 2
905219	N/A	N/A	7160	7175	AGGCACCTCCATG TTG	11	138 3
905251	N/A	N/A	7256	7271	GGAGATTCCTCCT GCT	0	138 4
905283	N/A	N/A	7340	7355	CCCTTATAGCTTA CCT	64	138 5
905315	N/A	N/A	7476	7491	GAGAGTCACCGCC CAA	65	138 6
905347	N/A	N/A	7844	7859	TCTTGCCGTGCAC ACA	26	138 7
905379	N/A	N/A	7940	7955	GTGGTTTGCAGGG ATC	82	138 8

044295

905411	N/A	N/A	8006	8021	GGTCTACAAAGAA CTC	42	138 9
905443	N/A	N/A	8089	8104	GGACTGCTCCCTG TAA	17	139 0
905475	N/A	N/A	8176	8191	GATGTGTTTAGGC ATT	84	139 1
905507	N/A	N/A	8329	8344	ATCATTGGGTTAT GAA	15	139 2
905539	N/A	N/A	8387	8402	ACATGCCTGTTGG GTC	48	139 3
905571	N/A	N/A	8461	8476	AGCTCAGCACCAA CAT	22	139 4
905603	N/A	N/A	8632	8647	GACTCCAACCCTT TTG	19	139 5
905635	N/A	N/A	8745	8760	AATTCTATTAGAG GGC	80	139 6
905667	N/A	N/A	8832	8847	GAAGCTTTAAACT CAG	83	139 7
905699	N/A	N/A	8894	8909	ACTTGTTTTATGG AGT	30	139 8
905731	N/A	N/A	8961	8976	GAGTGCATAACAG CCA	9	139 9

Таблица 21

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	84	13
903436	41	56	534	549	ACAGGTCCTCCAG TCC	37	140 0
903468	154	169	2364	2379	TGTCGCTGCAGGG CCT	35	140 1
903500	263	278	12661	12676	TTTTGTTGCACCCT CG	84	140 2
903532	346	361	N/A	N/A	TGCTCTCTGGGTCC AT	8	140 3
903628	570	585	N/A	N/A	CCAGTTTCTGTACT GC	23	140 4
903660	642	657	12733	12748	ATCTGCAAGGGCA CGG	39	140 5
903692	680	695	12771	12786	TTGGCGATGGTGG TGC	0	140 6
903724	758	773	12849	12864	CCCTCTGTGAAGG GTG	0	140 7
903756	824	839	12915	12930	GTAATCCCGGTCA AAG	41	140 8
903788	862	877	12953	12968	GTGTCCACCACTTC TT	18	140 9
903820	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTA AGG	94	141 0
903852	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTG GCT	74	141 1
903884	1097	1112	13188	13203	CCGCTTTCAGCTG AGA	39	141 2
903916	1158	1173	13249	13264	GAGCTTGACTCCT CTG	5	141 3

044295

903948	1241	125 6	13332	1334 7	GCCCCCTCATGTA AGT	11	141 4
903980	1382	139 7	13473	1348 8	ATATCTCTCCTGGT GG	69	141 5
904012	1755	177 0	13846	1386 1	ATAAACTTTACCTC AC	62	141 6
904044	1842	185 7	13933	1394 8	CTTCTCCTTGCTGC AC	84	141 7
904076	1949	196 4	14040	1405 5	CACCCGGCCCCC AAT	36	141 8
904108	2348	236 3	14439	1445 4	ATCCAACGTGTCTA AC	64	141 9
904140	2486	250 1	14577	1459 2	ATATGCCCCCAGG AGG	40	142 0
904172	2527	254 2	14618	1463 3	CACCCCAATGACC ATC	63	142 1
904204	2679	269 4	14770	1478 5	TGGTTCTCACATAC TC	91	142 2
904236	2777	279 2	14868	1488 3	CTAGAGATCTGAG CTT	14	142 3
904268	2846	286 1	14937	1495 2	CAGCTTGATGAGT AGG	21	142 4
904300	N/A	N/A	2354	2369	GGGCCTCCTCCTTG AG	2	142 5
904364	N/A	N/A	1115	1130	AAGTTGGTGCTCA GAC	8	142 6
904396	N/A	N/A	2572	2587	ACAGCGGGTCCTC CCT	60	142 7
904428	N/A	N/A	3809	3824	TCGCATAAACTT TGC	43	142 8
904460	N/A	N/A	4464	4479	CAGAGGACGGGCA GCC	0	142 9

044295

904492	N/A	N/A	4914	4929	AGTCCATCCGGGT TCT	27	143 0
904524	N/A	N/A	5074	5089	CCCACTTGAGTCA TTT	67	143 1
904556	N/A	N/A	5201	5216	AGAGCGGGAGGTG ACA	25	143 2
904588	N/A	N/A	5314	5329	TCAGGCCCGATAC ATT	0	143 3
904620	N/A	N/A	5415	5430	ATTATTCTCATGGT AC	73	143 4
904652	N/A	N/A	5500	5515	CCTTAGGGAGGCC CTA	16	143 5
904684	N/A	N/A	5702	5717	AAAATTCTATTGG GCC	0	143 6
904716	N/A	N/A	5779	5794	TTTTCACCATAGCA CG	87	143 7
904748	N/A	N/A	5828	5843	GTCCTTACTGCAGT TT	95	143 8
904780	N/A	N/A	5891	5906	CAGGGATTTTCCA ACA	77	143 9
904812	N/A	N/A	5943	5958	GTCTCACCTGTATT CG	34	144 0
904844	N/A	N/A	6022	6037	TTGCACTAAAAGC TGA	62	144 1
904876	N/A	N/A	6153	6168	CCAGAAATCCTTA TGC	35	144 2
904908	N/A	N/A	6223	6238	GTTCCATGTATGCC CA	85	144 3
904940	N/A	N/A	6280	6295	ACACTCAATCATA CCC	64	144 4
904972	N/A	N/A	6341	6356	CCAATTCAGCTAA GAC	73	144 5

044295

905004	N/A	N/A	6414	6429	AGGAGTTGCTGAA ACC	69	144 6
905036	N/A	N/A	6553	6568	GTCATATCAGATG GGT	92	144 7
905068	N/A	N/A	6616	6631	CTACGAGGCCTTT AGA	23	144 8
905100	N/A	N/A	6721	6736	CCTCTGGCACTAA ATC	40	144 9
905132	N/A	N/A	6804	6819	TGGCTGGGCGAGC GAT	38	145 0
905164	N/A	N/A	6889	6904	CTGACTTGTTGCC GT	60	145 1
905196	N/A	N/A	7080	7095	GGGCCTGTTATTA AAC	0	145 2
905228	N/A	N/A	7169	7184	TGATCCTTGAGGC ACC	28	145 3
905260	N/A	N/A	7270	7285	AACTACCATGCAA AGG	38	145 4
905292	N/A	N/A	7380	7395	ACTCCTTATGTTTT GA	94	145 5
905324	N/A	N/A	7485	7500	CCAGACAGCGAGA GTC	78	145 6
905356	N/A	N/A	7862	7877	GCATGATGTAAAA TTG	6	145 7
905388	N/A	N/A	7975	7990	AGGATTACTCCTG AAG	0	145 8
905420	N/A	N/A	8017	8032	AAATAATGGTAGG TCT	77	145 9
905452	N/A	N/A	8120	8135	GGTATATTCTGA CCA	25	146 0
905484	N/A	N/A	8185	8200	TGGAATCCAGATG TGT	65	146 1

905516	N/A	N/A	8340	8355	AATATCAACACAT CAT	82	146 2
905548	N/A	N/A	8409	8424	CCAGTGATCACTT CCA	78	146 3
905580	N/A	N/A	8517	8532	AACATTGAAACAC CAG	94	146 4
905612	N/A	N/A	8665	8680	AGCTTCCATAAGC CAG	12	146 5
905644	N/A	N/A	8756	8771	GGTAGGGCTCTAA TTC	60	146 6
905676	N/A	N/A	8867	8882	TAGAGGGAATTGT GTG	61	146 7
905708	N/A	N/A	8907	8922	GCTGTGATGTGGG ACT	89	146 8
905740	N/A	N/A	8971	8986	GAAAGTGTGGGAG TGC	8	146 9

Таблица 22

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTTCAAAAGCAGC ATT	82	13
903437	42	57	535	550	GACAGGTCCTCCA GTC	14	147 0

044295

903469	155	170	2365	2380	ATGTCGCTGCAGG GCC	18	147 1
903533	349	364	N/A	N/A	TACTGCTCTCTGG GTC	33	147 2
903629	571	586	12662	1267 7	ACCAGTTTCTGTA CTG	4	147 3
903661	643	658	12734	1274 9	CATCTGCAAGGGC ACG	43	147 4
903693	681	696	12772	1278 7	ATTGGCGATGGTG GTG	27	147 5
903725	759	774	12850	1286 5	TCCCTCTGTGAAG GGT	0	147 6
903757	827	842	12918	1293 3	CTGGTAATCCCGG TCA	63	147 7
903789	863	878	12954	1296 9	TGTGTCCACCACTT CT	39	147 8
903821	969	984	13060	1307 5	AGTATTGCCAGCT AAG	98	147 9
903853	1033	104 8	13124	1313 9	GAAGATTGGCTCT GGC	91	148 0
903885	1098	111 3	13189	1320 4	ACCGCTTTCAGCT GAG	10	148 1
903917	1159	117 4	13250	1326 5	TGAGCTTGACTCC TCT	6	148 2
903949	1242	125 7	13333	1334 8	TGCCCCCTCATGT AAG	46	148 3
903981	1384	139 9	13475	1349 0	GCATATCTCTCCTG GT	81	148 4
904013	1764	177 9	13855	1387 0	CTCAGTTCCATAA ACT	87	148 5
904045	1844	185 9	13935	1395 0	GCCTTCTCCTTGCT GC	57	148 6

044295

904077	1950	196 5	14041	1405 6	ACACCCGGCCCC CAA	49	148 7
904109	2349	236 4	14440	1445 5	TATCCAAGTGTCT AA	68	148 8
904141	2487	250 2	14578	1459 3	GATATGCCCCCAG GAG	84	148 9
904173	2528	254 3	14619	1463 4	CCACCCCAATGAC CAT	67	149 0
904205	2680	269 5	14771	1478 6	TTGGTTCTCACATA CT	84	149 1
904237	2778	279 3	14869	1488 4	TCTAGAGATCTGA GCT	20	149 2
904269	2847	286 2	14938	1495 3	CCAGCTTGATGAG TAG	30	149 3
904365	N/A	N/A	1116	1131	CAAGTTGGTGCTC AGA	0	149 4
904397	N/A	N/A	2583	2598	TCAACTAGGATAC AGC	82	149 5
904429	N/A	N/A	3817	3832	ATCCTTCTTCGCAT AA	80	149 6
904461	N/A	N/A	4467	4482	AATCAGAGGACGG GCA	5	149 7
904493	N/A	N/A	4916	4931	CTAGTCCATCCGG GTT	49	149 8
904525	N/A	N/A	5075	5090	CCCCACTTGAGTC ATT	57	149 9
904557	N/A	N/A	5202	5217	CAGAGCGGGAGGT GAC	24	150 0
904589	N/A	N/A	5315	5330	ATCAGGCCCGATA CAT	0	150 1
904621	N/A	N/A	5436	5451	CTCAAGACAACAT GGG	43	150 2

044295

904653	N/A	N/A	5501	5516	CCCTTAGGGAGGC CCT	13	150 3
904685	N/A	N/A	5721	5736	CTTACTCAATTAA CTC	77	150 4
904717	N/A	N/A	5782	5797	ACTTTTTACCATA GC	94	150 5
904749	N/A	N/A	5829	5844	TGTCCTTACTGCA GTT	82	150 6
904781	N/A	N/A	5892	5907	CCAGGGATTTTCC AAC	69	150 7
904813	N/A	N/A	5944	5959	GGTCTCACCTGTA TTC	32	150 8
904845	N/A	N/A	6023	6038	TTTGCCTAAAAG CTG	67	150 9
904877	N/A	N/A	6154	6169	CCCAGAAATCCTT ATG	37	151 0
904909	N/A	N/A	6224	6239	CGTTCCATGTATG CCC	93	151 1
904941	N/A	N/A	6281	6296	CACACTCAATCAT ACC	22	151 2
904973	N/A	N/A	6343	6358	GGCCAATTCAGCT AAG	7	151 3
905069	N/A	N/A	6617	6632	CCTACGAGGCCTT TAG	59	151 4
905101	N/A	N/A	6722	6737	ACCTCTGGCACTA AAT	59	151 5
905133	N/A	N/A	6805	6820	TTGGCTGGGCGAG CGA	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

044295

905229	N/A	N/A	7170	7185	CTGATCCTTGAGG CAC	72	151 9
905261	N/A	N/A	7271	7286	CAACTACCATGCA AAG	53	152 0
905293	N/A	N/A	7381	7396	AACTCCTTATGTTT TG	89	152 1
905325	N/A	N/A	7486	7501	TCCAGACAGCGAG AGT	83	152 2
905357	N/A	N/A	7863	7878	GGCATGATGTAAA ATT	33	152 3
905389	N/A	N/A	7977	7992	GCAGGATTACTCC TGA	10	152 4
905421	N/A	N/A	8053	8068	ACAGTGAAACAAG CAA	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	ATGTGAATATCAA CAC	74	152 8
905549	N/A	N/A	8410	8425	CCCAGTGATCACT TCC	78	152 9
905581	N/A	N/A	8518	8533	GAACATTGAAACA CCA	93	153 0
905613	N/A	N/A	8666	8681	CAGCTTCCATAAG CCA	30	153 1
905645	N/A	N/A	8767	8782	GAGATCACAAGGG TAG	98	153 2
905677	N/A	N/A	8868	8883	ATAGAGGGAATTG TGT	45	153 3
905709	N/A	N/A	8908	8923	AGCTGTGATGTGG GAC	63	153 4
905741	N/A	N/A	8978	8993	GTTGGAGGAAAGT GTG	19	153 5
905773	N/A	N/A	9795	9810	TCTGACATAAGCC CAG	0	153 6
905805	N/A	N/A	10425	10440	AGAACCACCTATA TAA	60	153 7

Таблица 23

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-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	GTCAAAAGCAGC ATT	88	13
903422	20	35	513	528	ATATACCGAGGAA TTC	7	153 8
903454	77	92	570	585	ATCCACCTCCAG TTA	49	153 9
903486	218	233	4511	4526	CCAAGGAAAAGTG CAC	47	154 0
903518	297	312	4772	4787	TTGAGGATCTCCA GTA	55	154 1
903614	543	558	12634	12649	GTGCCAGTTTTTGT CT	0	154 2
903646	625	640	12716	12731	GCCTTCTTATGTTA TC	30	154 3

044295

903678	665	680	12756	1277 1	CCTTTGTGGACCTT CT	71	154 4
903710	737	752	12828	1284 3	CCCATGCCGACGA GGG	11	154 5
903742	807	822	12898	1291 3	GGCTGTGATTCCC AAC	28	154 6
903774	845	860	12936	1295 1	CCGTAGTCCATGG TAC	11	154 7
903806	902	917	12993	1300 8	TTGTCAAGGCTTTT GA	69	154 8
903838	1004	101 9	13095	1311 0	CGGATGTCCTTCCC AA	23	154 9
903870	1080	109 5	13171	1318 6	TGGCTCAGTGACC CGG	31	155 0
903902	1122	113 7	13213	1322 8	TTCATTAACCCTCT CC	74	155 1
903934	1208	122 3	13299	1331 4	AGGTAGACTACAT CCA	40	155 2
903966	1341	135 6	13432	1344 7	TTGGTCCGCCTGC AGA	64	155 3
903998	1708	172 3	13799	1381 4	TTGGGTCAAAAGC GAT	92	155 4
904030	1794	180 9	13885	1390 0	TCAGCTATGGAAA TGC	93	155 5
904062	1921	193 6	14012	1402 7	CTAAAGTAAACTG CTT	63	155 6
904094	2279	229 4	14370	1438 5	GTTCTTCAAGCCT CC	92	155 7
904126	2408	242 3	14499	1451 4	CTTCGGAGGACAT TGA	70	155 8
904158	2506	252 1	14597	1461 2	GAAGCCGCTGCCT GAC	78	155 9

044295

904190	2594	260 9	14685	1470 0	CCCTTCAGTGTTCA AG	89	156 0
904222	2720	273 5	14811	1482 6	TTTACTTACCGGGT AA	22	156 1
904254	2801	281 6	14892	1490 7	ATCCTGGGCGGCG ACA	84	156 2
904318	N/A	N/A	1345	1360	AGGCACCATTTCTG CAA	29	156 3
904350	N/A	N/A	820	835	TGAGCTGTTTCCCC AA	39	156 4
904382	N/A	N/A	2474	2489	CCAGTCCAATTGT GCA	43	156 5
904414	N/A	N/A	2828	2843	TGTTCACTGTGTGA TC	74	156 6
904446	N/A	N/A	4306	4321	GCCTCTTACATGTG TC	52	156 7
904478	N/A	N/A	4693	4708	TGTGAGCCACCAG TGG	0	156 8
904510	N/A	N/A	5024	5039	GGGCCGTGTCACC CTA	8	156 9
904542	N/A	N/A	5111	5126	CCCCCCCCTGATT CC	19	157 0
904574	N/A	N/A	5241	5256	ACCAGCCTCAGGT GGA	12	157 1
904606	N/A	N/A	5353	5368	CAAAGGACAGACC GGG	64	157 2
904638	N/A	N/A	5464	5479	AGGCCAGGTAGCC GTG	9	157 3
904670	N/A	N/A	5659	5674	TTAGATGACTGAA CTC	75	157 4
904702	N/A	N/A	5762	5777	AGCCTCCTCCAGTT TG	32	157 5

044295

904734	N/A	N/A	5802	5817	CGATAAACCTTGT CTC	44	157 6
904766	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAAGT GCA	97	157 7
904798	N/A	N/A	5929	5944	CGGAGACCTCCCT AAA	12	157 8
904830	N/A	N/A	5961	5976	GGGCAAGGCTAAG TTC	56	157 9
904862	N/A	N/A	6112	6127	CCAGCAAAGACAA GAA	87	158 0
904894	N/A	N/A	6202	6217	GGTACAAAACCTGC ATT	78	158 1
904926	N/A	N/A	6256	6271	TCACTAAACCCCA CAC	0	158 2
904958	N/A	N/A	6325	6340	CAGTGAGATCCAA CTC	40	158 3
904990	N/A	N/A	6375	6390	ATGGGCCCCACAGG ATC	0	158 4
905022	N/A	N/A	6538	6553	TACTTCTGTTAGAT AC	92	158 5
905054	N/A	N/A	6595	6610	TGTAACCCCCTGA AAC	17	158 6
905086	N/A	N/A	6641	6656	TGAAACATTCCTG GAC	85	158 7
905118	N/A	N/A	6743	6758	ACCCAGGTTTGGA TGG	33	158 8
905150	N/A	N/A	6875	6890	GTGGCAACTCTGT AAG	10	158 9
905182	N/A	N/A	6989	7004	GGCTGAGTGCTCT CGG	60	159 0
905214	N/A	N/A	7119	7134	AGGGTACACGGCT CTC	45	159 1

044295

905246	N/A	N/A	7240	7255	GGTCTTGGGCACT CTC	79	159 2
905278	N/A	N/A	7301	7316	ATAATGTCTCAAA CTC	77	159 3
905310	N/A	N/A	7470	7485	CACCGCCCAAAAC CAT	25	159 4
905342	N/A	N/A	7838	7853	CGTGCACACACAA GAG	0	159 5
905374	N/A	N/A	7923	7938	GGAATTATGGAA TTG	83	159 6
905406	N/A	N/A	7996	8011	GAACTCAAGTCAG TAC	73	159 7
905438	N/A	N/A	8083	8098	CTCCCTGTAATCAC AC	40	159 8
905470	N/A	N/A	8168	8183	TAGGCATTGAGAA TTT	71	159 9
905502	N/A	N/A	8313	8328	ATTATTGGTTCAA AAG	35	160 0
905534	N/A	N/A	8382	8397	CCTGTTGGGTCAA ACA	45	160 1
905566	N/A	N/A	8452	8467	CCAACATGAAGTG AGC	79	160 2
905598	N/A	N/A	8622	8637	CTTTTGGCACCTTC AC	83	160 3
905630	N/A	N/A	8740	8755	TATTAGAGGGCTA GTG	55	160 4
905662	N/A	N/A	8825	8840	TAAACTCAGGTGA CTA	60	160 5
905694	N/A	N/A	8885	8900	ATGGAGTCATTAG TGC	85	160 6
905726	N/A	N/A	8954	8969	TAACAGCCATTGC ATA	6	160 7

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	GTTCAAAGCAGC ATT	87	13
903423	21	36	514	529	GATATACCGAGGA ATT	17	1608
903455	78	93	571	586	GATCCACCTCCA GTT	29	1609
903487	220	235	4513	4528	CACCAAGGAAAAG TGC	3	1610
903519	300	315	4775	4790	ACTTTGAGGATCT CCA	66	1611
903615	544	559	12635	12650	CGTGCCAGTTTTG TC	0	1612
903647	626	641	12717	12732	AGCCTTCTTATGTT AT	44	1613
903679	666	681	12757	12772	GCCTTTGTGGACCT TC	77	1614
903711	738	753	12829	12844	ACCCATGCCGACG AGG	19	1615
903743	808	823	12899	12914	CGGCTGTGATTCC CAA	19	1616
903775	846	861	12937	12952	TCCGTAGTCCATG GTA	5	1617

044295

903807	907	922	12998	1301 3	TCAATTTGTCAAG GCT	94	161 8
903839	1005	102 0	13096	1311 1	ACGGATGTCCTTC CCA	40	161 9
903871	1081	109 6	13172	1318 7	TTGGCTCAGTGAC CCG	44	162 0
903903	1124	113 9	13215	1323 0	GGTTCATTAACCCT CT	39	162 1
903935	1209	122 4	13300	1331 5	GAGGTAGACTACA TCC	29	162 2
903967	1342	135 7	13433	1344 8	CTTGGTCCGCCTGC AG	42	162 3
903999	1709	172 4	13800	1381 5	TTTGGGTCAAAAG CGA	89	162 4
904031	1796	181 1	13887	1390 2	GCTCAGCTATGGA AAT	77	162 5
904063	1923	193 8	14014	1402 9	GTCTAAAGTAAAC TGC	88	162 6
904095	2281	229 6	14372	1438 7	TGGTTCCTTCAAGC CT	35	162 7
904127	2409	242 4	14500	1451 5	TCTTCGGAGGACA TTG	64	162 8
904159	2507	252 2	14598	1461 3	GGAAGCCGCTGCC TGA	80	162 9
904191	2595	261 0	14686	1470 1	GCCCTTCAGTG TTC AA	47	163 0
904223	2721	273 6	14812	1482 7	GTTTACTTACCGG GTA	83	163 1
904255	2802	281 7	14893	1490 8	AATCCTGGGCGGC GAC	79	163 2
904319	N/A	N/A	1347	1362	ACAGGCACCATTC TGC	38	163 3

044295

904351	N/A	N/A	825	840	CCATCTGAGCTGTT TC	30	163 4
904383	N/A	N/A	2475	2490	CCCAGTCCAATTG TGC	34	163 5
904415	N/A	N/A	2885	2900	TTGCTGTAAGGGA CAA	53	163 6
904447	N/A	N/A	4310	4325	CAGAGCCTCTTAC ATG	47	163 7
904479	N/A	N/A	4694	4709	ATGTGAGCCACCA GTG	46	163 8
904511	N/A	N/A	5025	5040	TGGGCCGTGTCAC CCT	9	163 9
904543	N/A	N/A	5112	5127	CCCCCCCCGCTGA TTC	43	164 0
904575	N/A	N/A	5243	5258	GGACCAGCCTCAG GTG	0	164 1
904607	N/A	N/A	5354	5369	GCAAAGGACAGAC CGG	32	164 2
904639	N/A	N/A	5465	5480	CAGGCCAGGTAGC CGT	22	164 3
904671	N/A	N/A	5660	5675	TTTAGATGACTGA ACT	69	164 4
904703	N/A	N/A	5763	5778	AAGCCTCCTCCAG TTT	23	164 5
904735	N/A	N/A	5803	5818	CCGATAAACCTTG TCT	67	164 6
904767	N/A	N/A	5859	5874	GCAGTTTTGTAAG TGC	43	164 7
904799	N/A	N/A	5930	5945	TCGGAGACCTCCC TAA	25	164 8
904831	N/A	N/A	5962	5977	TGGGCAAGGCTAA GTT	49	164 9

044295

904863	N/A	N/A	6135	6150	ACTCCACACCTTA ATT	36	165 0
904895	N/A	N/A	6203	6218	TGGTACAAAACCTG CAT	66	165 1
904927	N/A	N/A	6257	6272	CTCACTAAACCCC ACA	29	165 2
904959	N/A	N/A	6326	6341	CCAGTGAGATCCA ACT	70	165 3
904991	N/A	N/A	6376	6391	GATGGGCCACAG GAT	2	165 4
905023	N/A	N/A	6539	6554	GTACTTCTGTTAGA TA	66	165 5
905055	N/A	N/A	6597	6612	GCTGTAACCCCT GAA	85	165 6
905087	N/A	N/A	6645	6660	GCCCTGAAACATT CCT	20	165 7
905119	N/A	N/A	6744	6759	AACCCAGGTTTGG ATG	40	165 8
905151	N/A	N/A	6876	6891	CGTGGCAACTCTG TAA	41	165 9
905183	N/A	N/A	6991	7006	TCGGCTGAGTGCT CTC	63	166 0
905215	N/A	N/A	7120	7135	CAGGGTACACGGC TCT	40	166 1
905247	N/A	N/A	7241	7256	TGGTCTTGGGCAC TCT	76	166 2
905279	N/A	N/A	7335	7350	ATAGCTTACCTGT GGG	38	166 3
905311	N/A	N/A	7471	7486	TCACCGCCAAAA CCA	29	166 4
905343	N/A	N/A	7839	7854	CCGTGCACACACA AGA	0	166 5

044295

905375	N/A	N/A	7928	7943	GATCTGGGAATTA TGG	62	166 6
905407	N/A	N/A	7997	8012	AGAACTCAAGTCA GTA	92	166 7
905439	N/A	N/A	8084	8099	GCTCCCTGTAATC ACA	35	166 8
905471	N/A	N/A	8172	8187	TGTTTAGGCATTCA GA	86	166 9
905503	N/A	N/A	8317	8332	TGAAATTATTGGTT CA	6	167 0
905535	N/A	N/A	8383	8398	GCCTGTTGGGTCA AAC	60	167 1
905567	N/A	N/A	8453	8468	ACCAACATGAAGT GAG	72	167 2
905599	N/A	N/A	8623	8638	CCTTTTGGCACCTT CA	93	167 3
905631	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGGGCT AGT	78	167 4
905663	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAGGT GAC	64	167 5
905695	N/A	N/A	8886	8901	TATGGAGTCATTA GTG	81	167 6
905727	N/A	N/A	8955	8970	ATAACAGCCATTG CAT	14	167 7

Таблица 25

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

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стоп	SEQ ID: 2, стоп	Последовательность	% подавления	SEQ ID NO
		п-сайт		- сайт			
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTCAAAGCAGC ATT	95	13
903501	264	279	N/A	N/A	GTTTTGTTGCACCC TC	98	167 8
903543	402	417	9065	9080	ATTCTGTGTGCTC ACT	98	167 9
903545	405	420	9068	9083	CAGATTCTGTGTG CTC	98	168 0
903556	419	434	9082	9097	GTCAGCAGGAGTA GCA	65	168 1
903557	421	436	9084	9099	CAGTCAGCAGGAG TAG	84	168 2
903558	422	437	9085	9100	TCAGTCAGCAGGA GTA	92	168 3
903564	429	444	9092	9107	CTCATTATCAGTC AGC	94	168 4
903567	434	449	9097	9112	CAGGCCTCATTAT CAG	40	168 5
903568	435	450	9098	9113	CCAGGCCTCATTA TCA	52	168 6
903569	436	451	9099	9114	TCCAGGCCTCATT ATC	69	168 7
903570	437	452	9100	9115	TTCCAGGCCTCAT TAT	55	168 8
903571	438	453	9101	9116	GTTCCAGGCCTCA TTA	74	168 9
903572	439	454	9102	9117	CGTTCCAGGCCTC ATT	97	169 0
903573	440	455	9103	9118	CCGTTCCAGGCCT CAT	81	169 1

044295

903574	441	456	9104	9119	TCCGTTCCAGGCC TCA	85	169 2
903575	443	458	9106	9121	AATCCGTTCCAGG CCT	52	169 3
903576	444	459	9107	9122	GAATCCGTTCCAG GCC	55	169 4
903577	445	460	9108	9123	CGAATCCGTTCCA GGC	45	169 5
903578	446	461	9109	9124	ACGAATCCGTTCC AGG	43	169 6
903579	447	462	9110	9125	CACGAATCCG TTC CAG	61	169 7
903581	449	464	9112	9127	GCCACGAATCCGT TCC	35	169 8
903582	450	465	9113	9128	AGCCACGAATCCG TTC	53	169 9
903583	451	466	9114	9129	CAGCCACGAATCC GTT	47	170 0
903584	452	467	9115	9130	GCAGCCACGAATC CGT	40	170 1
903585	453	468	9116	9131	AGCAGCCACGAAT CCG	82	170 2
903586	469	484	N/A	N/A	TCCTGGGCAGTTC AGC	53	170 3
903587	471	486	N/A	N/A	ATTCCTGGGCAGT TCA	89	170 4
903589	473	488	N/A	N/A	TCATTCCTGGGCA GTT	74	170 5
903592	501	516	12592	1260 7	GTCCAGAGCTTTA CGG	65	170 6
903595	504	519	12595	1261 0	GTTGTCCAGAGCT TTA	94	170 7

044295

903596	505	520	12596	1261 1	GGTTGTCCAGAGC TTT	98	170 8
903597	506	521	12597	1261 2	AGGTTGTCCAGAG CTT	83	170 9
903598	507	522	12598	1261 3	AAGGTTGTCCAGA GCT	80	171 0
903599	508	523	12599	1261 4	CAAGGTTGTCCAG AGC	91	171 1
903600	509	524	12600	1261 5	GCAAGGTTGTCCA GAG	90	171 2
903606	515	530	12606	1262 1	TGTCTTGCAAGGT TGT	98	171 3
903607	516	531	12607	1262 2	TTGTCTTGCAAGG TTG	96	171 4
903639	616	631	12707	1272 2	TGTTATCCTCAAG CTC	76	171 5
903959	1334	134 9	13425	1344 0	GCCTGCAGAATCT TAT	65	171 6
903991	1394	140 9	13485	1350 0	CCCCTGCCAGGCA TAT	71	171 7
903997	1707	172 2	13798	1381 3	TGGGTCAAAAGCG ATG	96	171 8
904055	1867	188 2	13958	1397 3	TTATTGCAGGCTC CAA	96	171 9
904221	2719	273 4	14810	1482 5	TTACTTACCGGGT AAG	57	172 0
904279	N/A	N/A	449	464	CAGCAAACACGCT CCC	23	172 1
904509	N/A	N/A	5023	5038	GGCCGTGTCACCC TAA	46	172 2
904637	N/A	N/A	5463	5478	GGCCAGGTAGCCG TGT	46	172 3

904951	N/A	N/A	6306	6321	GCTGGGTCTGACC CAC	0	172 4
905005	N/A	N/A	6415	6430	AAGGAGTTGCTGA AAC	75	172 5
905015	N/A	N/A	6438	6453	GCAGGTTACATG ACA	88	172 6
905019	N/A	N/A	6534	6549	TCTGTTAGATACA AAC	92	172 7
905037	N/A	N/A	6570	6585	TGGGAAACTCAAC TGG	77	172 8
905111	N/A	N/A	6734	6749	TGGATGGAAGGAA CCT	73	172 9
905469	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATTC CAC	98	173 0
905837	N/A	N/A	11345	11360	CCCACCATTGATG GGT	30	173 1
905869	N/A	N/A	12150	12165	TCACTATCGATCA AAT	53	173 2

Таблица 26

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих 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	CACTTTACATGCA CGA	90	173 3

044295

905867	N/A	N/A	12079	1209 4	TCATCATAGATAC TCC	87	173 4
972204	N/A	N/A	9219	9234	GGAGGTGTGCCTG TCA	49	173 5
972206	N/A	N/A	9311	9326	GCTACTCACTGCC AGC	0	173 6
972208	N/A	N/A	9356	9371	AGAAATGACCCTG TTC	31	173 7
972210	N/A	N/A	9450	9465	CACGATCTCATTTT TC	79	173 8
972212	N/A	N/A	9453	9468	ATGCACGATCTCA TTT	5	173 9
972214	N/A	N/A	9455	9470	ACATGCACGATCT CAT	48	174 0
972216	N/A	N/A	9458	9473	TTTACATGCACGA TCT	66	174 1
972218	N/A	N/A	9460	9475	ACTTTACATGCAC GAT	89	174 2
972220	N/A	N/A	9481	9496	GTGTCAGTCATTA TGC	79	174 3
972222	N/A	N/A	9501	9516	GTAACTGTGCAC CTA	25	174 4
972224	N/A	N/A	9519	9534	AGCTTGTAAGATG TTA	44	174 5
972226	N/A	N/A	9551	9566	GAAGATCCTTAAC CCT	46	174 6
972228	N/A	N/A	9622	9637	ACATTGGTTAGGT CAG	82	174 7
972230	N/A	N/A	9624	9639	ACACATTGGTTAG GTC	55	174 8
972232	N/A	N/A	9672	9687	GGAATTCCTCAGA TGA	15	174 9

044295

972234	N/A	N/A	9678	9693	GTTTATGGAATC CTC	95	175 0
972236	N/A	N/A	9689	9704	GGTCCTGCCGTGT TTA	29	175 1
972238	N/A	N/A	9846	9861	TCCTATCACATTG AGT	37	175 2
972240	N/A	N/A	9869	9884	TGCCTCTAAGGCC TTC	10	175 3
972242	N/A	N/A	9904	9919	ATCTTGGTGTTGG TTC	68	175 4
972244	N/A	N/A	10059	1007 4	TTAAGTTTCAAGC CCT	77	175 5
972246	N/A	N/A	10072	1008 7	GTTCATGACCTCC TTA	76	175 6
972248	N/A	N/A	10083	1009 8	GTCCTCTGCAAGT TCA	65	175 7
972250	N/A	N/A	10125	1014 0	GATCATCCAGACA GGG	27	175 8
972252	N/A	N/A	10196	1021 1	GAACTTGCCAGTT CCA	32	175 9
972254	N/A	N/A	10257	1027 2	TGCTTGTC AATGT CAG	72	176 0
972256	N/A	N/A	10265	1028 0	AGACATACTGCTT GTC	0	176 1
972258	N/A	N/A	10285	1030 0	TACTATGAAAATG GTC	11	176 2
972260	N/A	N/A	10297	1031 2	AGCAACTAATTCT ACT	47	176 3
972262	N/A	N/A	10307	1032 2	ACAAATTGGCAGC AAC	81	176 4
972264	N/A	N/A	10309	1032 4	ACACAAATTGGCA GCA	72	176 5

044295

972266	N/A	N/A	10420	1043 5	CACCTATATAAAT TGC	39	176 6
972268	N/A	N/A	10464	1047 9	GCAATTTTATGGA ACC	94	176 7
972270	N/A	N/A	10507	1052 2	CTTAGTAGTGACA GCT	40	176 8
972272	N/A	N/A	10521	1053 6	AGCCTAACTGATG CCT	14	176 9
972274	N/A	N/A	10543	1055 8	GGTCTCACTCGCA GGT	52	177 0
972276	N/A	N/A	10623	1063 8	GGCTATTCATTCT GGC	0	177 1
972278	N/A	N/A	10631	1064 6	GGAGATCTGGCTA TTC	71	177 2
972280	N/A	N/A	10669	1068 4	GCTACTGGTTCTG GCC	0	177 3
972282	N/A	N/A	10774	1078 9	GAGTACTTTGAAT TCA	0	177 4
972284	N/A	N/A	10788	1080 3	GTCTGGCTATCTCT GA	49	177 5
972286	N/A	N/A	10798	1081 3	AGACATTGCAGTC TGG	22	177 6
972288	N/A	N/A	10835	1085 0	TAAATTTGCAGGT GGT	96	177 7
972290	N/A	N/A	10837	1085 2	CTTAAATTTGCAG GTG	89	177 8
972292	N/A	N/A	10852	1086 7	GGATTTAGAAATC CCC	7	177 9
972294	N/A	N/A	10944	1095 9	TGTGTTCTTCCGT GT	48	178 0
972296	N/A	N/A	11017	1103 2	GACAATGAAGCTT CAC	60	178 1

044295

972298	N/A	N/A	11097	1111 2	TTAACTGGGTGAG CTT	27	178 2
972300	N/A	N/A	11122	1113 7	TAATGTGATTCAC AGG	98	178 3
972302	N/A	N/A	11126	1114 1	GGTTTAATGTGAT TCA	90	178 4
972304	N/A	N/A	11148	1116 3	CCTGAAAAAAGGC TTC	55	178 5
972306	N/A	N/A	11160	1117 5	TGTAACAACAATC CTG	61	178 6
972308	N/A	N/A	11196	1121 1	TTACTATATTTGG AGC	33	178 7
972310	N/A	N/A	11264	1127 9	TGTCTCCTATCAGT CC	36	178 8
972312	N/A	N/A	11291	1130 6	CAATTTAGCAGGA ACC	36	178 9
972314	N/A	N/A	11361	1137 6	GATTATGCTCTTC ACC	59	179 0
972316	N/A	N/A	11366	1138 1	TATCTGATTATGCT CT	78	179 1
972318	N/A	N/A	11380	1139 5	TGATTACGCTTTG CTA	15	179 2
972320	N/A	N/A	11382	1139 7	TCTGATTACGCTTT GC	79	179 3
972322	N/A	N/A	11582	1159 7	AGATACTCTGGAC ACT	50	179 4
972324	N/A	N/A	11606	1162 1	GGCAGCTTGTGAT CCA	0	179 5
972326	N/A	N/A	11731	1174 6	CCGTATAGGAATC TGA	37	179 6
972328	N/A	N/A	11749	1176 4	GGTGATTTGGCCA CGG	56	179 7

044295

972330	N/A	N/A	11804	1181 9	AGTGATCTCCAGG CCC	25	179 8
972332	N/A	N/A	11956	1197 1	GTGACTGCCAAAG TGT	22	179 9
972334	N/A	N/A	11996	1201 1	TTGATAAAGATGC CTC	76	180 0
972336	N/A	N/A	12011	1202 6	TTTCATGGTAGGT GTT	76	180 1
972338	N/A	N/A	12070	1208 5	ATACTCCTCAATA TTT	41	180 2
972340	N/A	N/A	12073	1208 8	TAGATACTCCTCA ATA	56	180 3
972342	N/A	N/A	12078	1209 3	CATCATAGATACT CCT	88	180 4
972344	N/A	N/A	12081	1209 6	GTTCATCATAGAT ACT	26	180 5
972346	N/A	N/A	12180	1219 5	GATCTCTATCCTGT GT	36	180 6
972348	N/A	N/A	14951	1496 6	GACTCGAACAAGT CCA	1	180 7
972350	N/A	N/A	15111	1512 6	CTTCATCGGTCCA TCG	30	180 8
972352	N/A	N/A	15298	1531 3	TCCAGGTACCCTT CTA	2	180 9
972354	N/A	N/A	15311	1532 6	AGACATCACCTTG TCC	1	181 0

Таблица 27

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

Номер соединения	SEQ ID: 1,	SEQ ID: 2,	SEQ ID: 2,	Последовательность	% подавления	SEQ ID NO	
	стартовый сайт	1, стоп-сайт	стартовый сайт	стоп-сайт			
905758	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCA CGA	88	173 3
905867	N/A	N/A	12079	12094	TCATCATAGATAC TCC	85	173 4
972205	N/A	N/A	9277	9292	ATTCTTCCTGGAG TGC	50	181 1
972207	N/A	N/A	9315	9330	TGAGGCTACTCAC TGC	0	181 2
972209	N/A	N/A	9390	9405	GTAAGTGGCAAAG TTC	3	181 3
972211	N/A	N/A	9452	9467	TGCACGATCTCAT TTT	29	181 4
972213	N/A	N/A	9454	9469	CATGCACGATCTC ATT	23	181 5
972215	N/A	N/A	9456	9471	TACATGCACGATC TCA	83	181 6
972217	N/A	N/A	9459	9474	CTTTACATGCACG ATC	55	181 7
972219	N/A	N/A	9462	9477	GCACTTTACATGC ACG	63	181 8
972221	N/A	N/A	9483	9498	GTGTGTCAGTCAT TAT	94	181 9
972223	N/A	N/A	9502	9517	CGTTAACTGTGCA CCT	50	182 0
972225	N/A	N/A	9546	9561	TCCTTAACCCTGG TTC	21	182 1

044295

972227	N/A	N/A	9558	9573	TCAAGAAGAAGAT CCT	48	182 2
972229	N/A	N/A	9623	9638	CACATTGGTTAGG TCA	82	182 3
972231	N/A	N/A	9626	9641	ACACACATTGGTT AGG	75	182 4
972233	N/A	N/A	9675	9690	TATGGAATTCCTC AGA	40	182 5
972235	N/A	N/A	9681	9696	CGTGTTTATGGAA TTC	71	182 6
972237	N/A	N/A	9841	9856	TCACATTGAGTTG CTA	85	182 7
972239	N/A	N/A	9868	9883	GCCTCTAAGGCCT TCA	7	182 8
972241	N/A	N/A	9899	9914	GGTGTGGTTCCC CAC	31	182 9
972243	N/A	N/A	9937	9952	GCTGATCCCGGTC TCT	42	183 0
972245	N/A	N/A	10062	1007 7	TCCTTAAGTTTCA AGC	31	183 1
972247	N/A	N/A	10077	1009 2	TGCAAGTTCATGA CCT	41	183 2
972249	N/A	N/A	10107	1012 2	GAAATATCCCTCT CCC	23	183 3
972251	N/A	N/A	10148	1016 3	CCCTATATGCCCA TGA	75	183 4
972253	N/A	N/A	10197	1021 2	AGAACTTGCCAGT TCC	0	183 5
972255	N/A	N/A	10264	1027 9	GACATACTGCTTG TCA	0	183 6
972257	N/A	N/A	10272	1028 7	GTCACTAAGACAT ACT	8	183 7

044295

972259	N/A	N/A	10296	1031 1	GCAACTAATTCTA CTA	80	183 8
972261	N/A	N/A	10306	1032 1	CAAATTGGCAGCA ACT	61	183 9
972263	N/A	N/A	10308	1032 3	CACAAATTGGCAG CAA	91	184 0
972265	N/A	N/A	10419	1043 4	ACCTATATAAATT GCT	22	184 1
972267	N/A	N/A	10461	1047 6	ATTTTATGGAACC TCT	72	184 2
972269	N/A	N/A	10495	1051 0	AGCTTCACCTGTG TGC	10	184 3
972271	N/A	N/A	10510	1052 5	TGCCTTAGTAGTG ACA	34	184 4
972273	N/A	N/A	10539	1055 4	TCACTCGCAGGTG TCA	30	184 5
972275	N/A	N/A	10622	1063 7	GCTATTCATTCTG GCT	0	184 6
972277	N/A	N/A	10624	1063 9	TGGCTATTCATTCT GG	22	184 7
972279	N/A	N/A	10664	1067 9	TGGTCTGGCCAC TGC	37	184 8
972281	N/A	N/A	10732	1074 7	GGAGTTCACTTTG CCT	0	184 9
972283	N/A	N/A	10783	1079 8	GCTATCTCTGAGT ACT	13	185 0
972285	N/A	N/A	10797	1081 2	GACATTGCAGTCT GGC	46	185 1
972287	N/A	N/A	10800	1081 5	TCAGACATTGCAG TCT	0	185 2
972289	N/A	N/A	10836	1085 1	TTAAATTTGCAGG TGG	92	185 3

044295

972291	N/A	N/A	10839	1085 4	CCCTTAAATTTGC AGG	19	185 4
972293	N/A	N/A	10853	1086 8	TGGATTTAGAAAT CCC	13	185 5
972295	N/A	N/A	11012	1102 7	TGAAGCTTCACAC TTA	29	185 6
972297	N/A	N/A	11019	1103 4	AGGACAATGAAGC TTC	50	185 7
972299	N/A	N/A	11100	1111 5	TCCTTAACTGGGT GAG	25	185 8
972301	N/A	N/A	11125	1114 0	GTTTAATGTGATT CAC	88	185 9
972303	N/A	N/A	11127	1114 2	TGGTTAATGTGA TTC	90	186 0
972305	N/A	N/A	11159	1117 4	GTAACAACAATCC TGA	69	186 1
972307	N/A	N/A	11195	1121 0	TACTATATTTGGA GCT	40	186 2
972309	N/A	N/A	11200	1121 5	GTCTTACTATATT TG	77	186 3
972311	N/A	N/A	11290	1130 5	AATTTAGCAGGAA CCC	53	186 4
972313	N/A	N/A	11307	1132 2	GAGAATCCTGTTA GGC	51	186 5
972315	N/A	N/A	11362	1137 7	TGATTATGCTCTTC AC	36	186 6
972317	N/A	N/A	11368	1138 3	GCTATCTGATTAT GCT	18	186 7
972319	N/A	N/A	11381	1139 6	CTGATTACGCTTT GCT	33	186 8
972321	N/A	N/A	11572	1158 7	GACACTAAGGCAT GGG	77	186 9

044295

972323	N/A	N/A	11584	1159 9	GCAGATACTCTGG ACA	46	187 0
972325	N/A	N/A	11699	1171 4	GGGCTATTTGGTG TCT	22	187 1
972327	N/A	N/A	11747	1176 2	TGATTTGGCCACG GGA	58	187 2
972329	N/A	N/A	11767	1178 2	GAACATCTGTCTT TGC	42	187 3
972331	N/A	N/A	11856	1187 1	AGCATGAACTTTA CCC	53	187 4
972333	N/A	N/A	11968	1198 3	CAGGTCAACACCG TGA	0	187 5
972335	N/A	N/A	11998	1201 3	GTTTGATAAAGAT GCC	77	187 6
972337	N/A	N/A	12069	1208 4	TACTCCTCAATAT TTA	66	187 7
972339	N/A	N/A	12071	1208 6	GATACTCCTCAAT ATT	37	187 8
972341	N/A	N/A	12077	1209 2	ATCATAGATACTC CTC	93	187 9
972343	N/A	N/A	12080	1209 5	TTCATCATAGATA CTC	87	188 0
972345	N/A	N/A	12168	1218 3	GTGTAAATTGCAG AGC	82	188 1
972347	N/A	N/A	12199	1221 4	TGTGAAATGAGCT CCA	78	188 2
972349	N/A	N/A	14953	1496 8	ATGACTCGAACAA GTC	38	188 3
972351	N/A	N/A	15116	1513 1	TGGAACTTCATCG GTC	5	188 4
972353	N/A	N/A	15310	1532 5	GACATCACCTTGT CCA	16	188 5
972355	N/A	N/A	15432	1544 7	GGAAGTCAGGCAC CCA	16	188 6

Таблица 28
Гэпмеры, нацеливающиеся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химические характеристики	SEQ ID NO
904628	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTGAT CCT	kkk-d10-kkk	1887
905141	N/A	N/A	6820	6835	GAACGCAATGCT GACT	kkk-d10-kkk	1888
905269	N/A	N/A	7283	7298	CAGCATTGAGTA CAAC	kkk-d10-kkk	1889
905521	N/A	N/A	8366	8381	CTTTATACCAGTG TCT	kkk-d10-kkk	1890
905582	N/A	N/A	8520	8535	GAGAACATTGAA ACAC	kkk-d10-kkk	1891
905684	N/A	N/A	8875	8890	TAGTGCTATAGA GGGA	kkk-d10-kkk	1892
905757	N/A	N/A	9457	9472	TTACATGCACGAT CTC	kkk-d10-kkk	1893
969419	N/A	N/A	9460	9475	ACTTTACATGCAC GAT	kk-d9-ekeke	1742
905758	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCA CGA	kkk-d10-kkk	1733
969219	N/A	N/A	9461	9476	CACTTTACATGCA CGA	kk-d10-keke	1733

971984	N/A	N/A	9461	947 6	CACTTTACATGCA CGA	kk-d9-kekek	173 3
905808	N/A	N/A	10462	104 77	AATTTTATGGAAC CTC	kkk-d10-kkk	189 4
971987	N/A	N/A	12076	120 91	TCATAGATACTCC TCA	kkk-d10-kkk	189 5
905867	N/A	N/A	12079	120 94	TCATCATAGATAC TCC	kkk-d10-kkk	173 4
904016	1772	178 7	13863	138 78	CCCTAACACTCAG TTC	kkk-d10-kkk	189 6
904084	2253	226 8	14344	143 59	TCCGTCAATATAT TCT	kkk-d10-kkk	189 7
904212	2709	272 4	14800	148 15	GGTAAGAGCGAT GGGA	kkk-d10-kkk	189 8

Дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеры.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в приведенных ниже таблицах обозначены как дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеры. Дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотиды имеют нуклеозиды, которые имеют либо МОЕ-модификацию сахара, либо (S)-сEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В столбце "Химические характеристики" описаны модификации сахара в каждом олигонуклеотиде. 'k' обозначает (S)-сEt модификацию сахара; 'd' обозначает дезоксирибозу; и 'e' обозначает МОЕ-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 сEt-сахар; 'e' означает 2'-МОЕ-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 ч, 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-, МОЕ- и сEt-гэпмеров, нацеливающихся
 на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химическое взаимодействие	% подавления	SEQ ID NO
793406	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAA GCAGCATT	kkk-d10- kkk	90	13
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTT GATGTGG	kkk-d10- kkk	99	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTG TTTTGTG	kkk-d10- kkk	93	1899
905634	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTA GAGGGCT	kkk-d10- kkk	95	1326
969064	N/A	N/A	6700	6715	ATTTCTGA TGTGGTG	k-d10- kekek	96	343
969084	N/A	N/A	5449	5464	GTTATATTT GATCCTC	k-d10- kekek	95	1900
969094	N/A	N/A	8321	8336	GTTATGAA ATTATTGG	k-d10- kekek	73	76
969104	1031	1046	13122	13137	AGATTGGC TCTGGCTC	k-d9- kekeke	23	654
969114	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAAT TTCCAATA	k-d9- kekeke	62	1186
969124	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAA GCAGCATT	k-d9- kekeke	33	13
969134	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGT AAGTGCA	k-d9- kekeke	48	1577
969144	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAG AGGGCTA	k-d9- kekeke	34	80
969154	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACT CTTGGGC	kek-d9- eekk	86	243
969164	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTAT GGAATTGC	kek-d9- eekk	98	1249
969184	N/A	N/A	6547	6562	TCAGATGG GTAATTCT	kk-d10- keke	89	411
969194	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAG AGGGCTA	kk-d10- keke	94	80
969204	2736	2751	14827	14842	GCTAATTT CTGACTG	kk-d10- keke	99	1283
969214	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTG TTTTGTG	kk-d10- keke	96	1899

044295

969224	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTC TGACTGT	kk-d8- eeeekk	88	1901
969234	N/A	N/ A	8163	817 8	ATTCAGAA TTTCCACT	kk-d8- eeeekk	64	1902
969244	N/A	N/ A	8828	884 3	CTTTAAACT CAGGTGA	kk-d8- kekekk	70	151
969254	N/A	N/ A	6816	683 1	GCAATGCT GACTTGGC	kk-d8- kekekk	91	1903
969274	N/A	N/ A	6701	671 6	TATTTCTTG ATGTGGT	kk-d8- kekekk	71	1904
969294	N/A	N/ A	5854	586 9	TTGTAAGT GCAACCA	kk-d8- kekekk	87	1095
969304	N/A	N/ A	8366	838 1	CTTTATACC AGTGTCT	kk-d8- kekekk	87	1890
969314	N/A	N/ A	5449	546 4	GTTATATTT GATCCTC	kk-d9- eeeekk	93	1900
969324	N/A	N/ A	8332	834 7	CACATCAT TGGGTAT	kk-d9- eeeekk	86	356
969334	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTG GCTCTGGC	kk-d9- eeeekk	81	1480
969344	N/A	N/ A	6818	683 3	ACGCAATG CTGACTTG	kk-d9- eeeekk	87	1905
969354	N/A	N/ A	8831	884 6	AAGCTTTA AACTCAGG	kk-d9- eeeekk	95	1327
969364	N/A	N/ A	6549	656 4	TATCAGAT GGTACTT	kk-d9- eeeekk	70	550
969384	N/A	N/ A	5452	546 7	CGTGTTAT ATTTGATC	kk-d9- eeeekk	74	1906
969394	N/A	N/ A	8335	835 0	CAACACAT CATTGGGT	kk-d9- eeeekk	80	1907
969404	N/A	N/ A	5449	546 4	GTTATATTT GATCCTC	kk-d9- ekeke	96	1900

044295

969414	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCAT TGGGTTAT	kk-d9- ekeke	81	356
969424	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTG GCTCTGGC	kk-d9- ekeke	64	1480
969434	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATG CTGACTTG	kk-d9- ekeke	92	1919
969444	N/A	N/A	8832	884 7	GAAGCTTT AAACTCAG	kk-d9- ekeke	62	1397
969454	N/A	N/A	5856	587 1	GTTTTGTAA GTGCAAC	kk-d9- ekeke	86	1230
969464	N/A	N/A	8368	838 3	CACTTTATA CCAGTGT	kk-d9- ekeke	0	1908
969474	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTG ATCCTCA	kk-d9- kdkdk	96	1909
969484	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAA TTATTGGT	kk-d9- kdkdk	47	1910
969494	970	985	13061	130 76	AAGTATTG CCAGCTAA	kk-d9- kdkdk	70	1911
969504	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTT GATGTGG	kk-d9- kdkdk	87	413
971924	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGG GTACTTCT	kk-d9- kekek	82	411
971934	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAG AGGGCTA	kk-d9- kekek	53	80
971944	2738	275 3	14829	148 44	ATGCTAAT TTTCTGAC	kk-d9- kekek	97	1912
971954	N/A	N/A	8166	818 1	GGCATTCA GAATTTCC	kk-d9- kekek	46	1913
971964	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAA GCAGCATT	kk-d9- kekek	60	13
971974	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATG GGTACTTC	kk-d9- kekek	66	481

044295

971994	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTG GCTCTGGC	kkk-d8- kdkdk	51	1480
972004	N/A	N/ A	6702	671 7	GTATTTCTT GATGTGG	kkk-d8- kdkdk	92	413
972014	N/A	N/ A	8829	884 4	GCTTTAAA CTCAGGTG	kkk-d8- kdkdk	93	81
972024	N/A	N/ A	5853	586 8	TTGTAAGT GCAACCAA	kkk-d8- kekek	35	1025
972034	N/A	N/ A	8365	838 0	TTTATACCA GTGTCTT	kkk-d8- kekek	76	1914
972044	2253	226 8	14344	143 59	TCCGTCAA TATATTCT	kkk-d8- kekek	95	1897
972054	N/A	N/ A	6820	683 5	GAACGCAA TGCTGACT	kkk-d8- kekek	48	1888
972074	N/A	N/ A	5854	586 9	TTTGTAAGT GCAACCA	kkk-d8- kekek	63	1095
972084	N/A	N/ A	8366	838 1	CTTTATACC AGTGTCT	kkk-d8- kekek	76	1890
972094	N/A	N/ A	5413	542 8	TATTCTCAT GGTACAG	kkk-d9- keke	68	1915
972104	N/A	N/ A	8238	825 3	TGAGTATT GTTTTTGT	kkk-d9- keke	92	1916
972114	970	985	13061	130 76	AAGTATTG CCAGCTAA	kkk-d9- keke	63	1911
972124	N/A	N/ A	6702	671 7	GTATTTCTT GATGTGG	kkk-d9- keke	98	413
972144	N/A	N/ A	5857	587 2	AGTTTTGTA AGTGCAA	kkk-d9- kkke	96	1917
972154	N/A	N/ A	8742	875 7	TCTATTAG AGGGCTAG	kkk-d9- kkke	51	150
972164	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACT CTTGGGC	kkk-d9- kkke	58	243
972174	N/A	N/ A	8164	817 9	CATTCAGA ATTCCAC	kkk-d9- kkke	92	1730
972184	971	986	13062	130 77	TAAGTATT GCCAGCTA	kkk-d9- kkke	65	1918
972194	N/A	N/ A	6819	683 4	AACGCAAT GCTGACTT	kkk-d9- kkke	91	1919

Таблица 30
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеров,
 нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химические характеристики	% подавления	SEQ ID NO
793444	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACT CAGGT	kkk-d10- kkk	68	19 20
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	99	41 3
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	18 99
969055	N/A	N/A	8828	8843	CTTTAAACTCA GGTGA	k-d10- kekek	77	15 1
969065	N/A	N/A	6816	6831	GCAATGCTGA CTTGCC	k-d10- kekek	85	19 03
969085	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTTG ATCCT	k-d10- kekek	79	18 87
969095	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTG GGTTA	k-d10- kekek	47	42 6

044295

969105	N/A	N/A	5410	542 5	TCTCATGGTAC AGGAG	k-d9- kekeke	55	53 7
969115	N/A	N/A	8235	825 0	GTATTGTTTT GTGGG	k-d9- kekeke	70	19 21
969125	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	k-d9- kekeke	25	19 11
969135	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	k-d9- kekeke	43	48 1
969145	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	k-d9- kekeke	34	13 26
969155	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kek-d9- eekk	94	12 83
969165	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kek-d9- eekk	89	17 30
969175	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d10- keke	91	81
969185	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d10- keke	99	19 04
969195	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d10- keke	87	15 1
969205	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d10- keke	95	67 7
969215	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d10- keke	68	76
969225	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d8- eeeekk	80	60 7
969235	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d8- eeeekk	85	19 22
969245	968	983	13059	130 74	GTATTGCCAGC TAAGG	kk-d8- kekekk	74	14 10
969255	N/A	N/A	7920	793 5	AATTATGGAA TTGCAG	kk-d8- kekekk	35	19 23

044295

969265	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d8- kekekk	50	81
969275	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d8- kekekk	60	19 24
969285	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d8- kekekk	16	19 20
969295	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d8- kekekk	18	15 77
969305	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d8- kekekk	34	13 26
969315	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d9- eeekk	83	10 25
969325	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d9- eeekk	88	19 14
969335	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d9- eeekk	81	19 25
969345	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9- eeekk	99	12 49
969355	N/A	N/A	8307	832 2	GGTTCAAAG CAGCAT	kk-d9- eeekk	95	97 8
969365	N/A	N/A	6703	671 8	TGTATTTCTTG ATGTG	kk-d9- eeekk	87	19 26
969385	N/A	N/A	5856	587 1	GTTTTGTAAGT GCAAC	kk-d9- eeekk	83	12 30
969395	N/A	N/A	8368	838 3	CACTTTATACC AGTGT	kk-d9- eeekk	0	19 08
969405	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d9- ekeke	87	10 25
969415	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d9- ekeke	90	19 14
969425	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d9- ekeke	90	19 25

044295

969435	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9- ekeke	97	12 49
969445	N/A	N/A	8308	832 3	TGGTTCAAAA GCAGCA	kk-d9- ekeke	82	10 48
969455	N/A	N/A	5860	587 5	GGCAGTTTTGT AAGTG	kk-d9- ekeke	75	12 3
969465	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kk-d9- ekeke	79	13 96
969475	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kk-d9- kdkdk	93	19 00
969485	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kk-d9- kdkdk	79	35 6
969495	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kk-d9- kdkdk	79	14 80
969505	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kk-d9- kdkdk	85	19 05
971915	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d9- kekek	86	81
971925	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d9- kekek	97	19 04
971935	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d9- kekek	82	15 1
971945	N/A	N/A	5414	542 9	TTATTCTCATG GTACA	kk-d9- kekek	47	19 27
971955	N/A	N/A	8239	825 4	GTGAGTATTGT TTTTG	kk-d9- kekek	88	19 28
971965	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kk-d9- kekek	62	19 11
971975	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kk-d9- kekek	75	41 3
971995	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kkk-d8- kdkdk	95	19 25

044295

972005	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d8- kdjdk	70	19 05
972025	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kkk-d8- kekek	77	19 17
972035	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kkk-d8- kekek	23	15 0
972045	2342	235 7	14433	144 48	CTGTTCTAACT CTTGG	kkk-d8- kekek	88	38 3
972055	N/A	N/A	7924	793 9	TGGGAATTAT GGAATT	kkk-d8- kekek	56	19 29
972065	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kkk-d8- kekek	64	19 20
972075	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kkk-d8- kekek	87	15 77
972085	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kkk-d8- kekek	37	13 26
972095	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kkk-d9- keke	71	18 87
972105	N/A	N/A	8322	833 7	GGTTATGAAA TTATTG	kkk-d9- keke	88	19 30
972115	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kkk-d9- keke	75	14 80
972125	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d9- keke	87	19 05
972145	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kkk-d9- kkke	82	41 1
972155	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kkk-d9- kkke	85	80
972165	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kkk-d9- kkke	92	12 83
972175	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d9- kkke	88	18 99
972185	1034	104 9	13125	131 40	TGAAGATTGG CTCTGG	kkk-d9- kkke	61	19 31
972195	N/A	N/A	7923	793 8	GGGAATTATG GAATTG	kkk-d9- kkke	77	15 96

Таблица 31
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-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
903822	970	985	13061	13076	AAGTATTGCC AGCTAA	kkk-d10- kkk	90	19 11
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	100	41 3
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	18 99
969056	968	983	13059	13074	GTATTGCCAG CTAAGG	k-d10- kekek	93	14 10
969066	N/A	N/A	7920	7935	AATTATGGAA TTGCAG	k-d10- kekek	52	19 23
969076	N/A	N/A	8830	8845	AGCTTTAAACT CAGGT	k-d10- kekek	95	19 20
969086	N/A	N/A	5854	5869	TTTGTAAGTGC AACCA	k-d10- kekek	99	10 95
969096	N/A	N/A	8366	8381	CTTATACCAG TGTCT	k-d10- kekek	89	18 90

044295

969106	N/A	N/A	5447	546 2	TATATTTGATC CTCAA	k-d9-kekeke	75	19 32
969116	N/A	N/A	8331	834 6	ACATCATTGG GTTATG	k-d9-kekeke	76	28 6
969126	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	k-d9-kekeke	21	14 80
969136	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	k-d9-kekeke	87	41 3
969146	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	k-d9-kekeke	67	81
969156	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kek-d9-eekk	96	67 7
969166	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kek-d9-eekk	90	18 99
969176	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d10- keke	86	14 79
969186	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d10- keke	96	19 24
969206	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d10- keke	92	18 87
969216	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATT GGGTTA	kk-d10- keke	72	42 6
969226	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d8- eeeekk	91	19 09
969236	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d8- eeeekk	35	19 10
969246	1031	104 6	13122	131 37	AGATTGGCTCT GGCTC	kk-d8- kekekk	18	65 4
969256	N/A	N/A	8162	817 7	TTCAGAATTTT CACTA	kk-d8- kekekk	58	11 86
969266	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d8- kekekk	34	14 79

044295

969276	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d8- kekekk	61	11 83
969286	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kk-d8- kekekk	34	13
969296	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d8- kekekk	45	48 1
969316	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d9-eeekk	94	19 17
969326	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAG GGCTAG	kk-d9-eeekk	67	15 0
969336	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d9-eeekk	91	24 3
969346	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d9-eeekk	78	17 30
969356	971	986	13062	130 77	TAAGTATTGCC AGCTA	kk-d9-eeekk	79	19 18
969366	N/A	N/A	6819	683 4	AACGCAATGC TGACTION	kk-d9-eeekk	82	19 19
969376	N/A	N/A	8832	884 7	GAAGCTTTAA ACTCAG	kk-d9-eeekk	72	13 97
969386	N/A	N/A	5860	587 5	GGCAGTTTTGT AAGTG	kk-d9-eeekk	80	12 3
969396	N/A	N/A	8746	876 1	TAATTCTATTA GAGGG	kk-d9-eeekk	59	22 0
969406	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d9-ekeke	91	19 17
969416	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAG GGCTAG	kk-d9-ekeke	67	15 0
969426	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d9-ekeke	78	24 3
969436	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d9-ekeke	87	17 30

044295

969446	972	987	13063	130 78	GTAAGTATTG CCAGCT	kk-d9-ekeke	69	19 33
969456	N/A	N/ A	6550	656 5	ATATCAGATG GGTACT	kk-d9-ekeke	27	62 0
969466	N/A	N/ A	8746	876 1	TAATTCTATTA GAGGG	kk-d9-ekeke	46	22 0
969476	N/A	N/ A	5853	586 8	TTGTAAGTGC AACCAA	kk-d9- kdkdk	74	10 25
969486	N/A	N/ A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d9- kdkdk	81	19 14
969496	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d9- kdkdk	91	19 25
969506	N/A	N/ A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9- kdkdk	89	12 49
971916	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9- kekek	65	14 79
971926	N/A	N/ A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d9- kekek	83	19 24
971946	N/A	N/ A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kk-d9- kekek	78	19 34
971956	N/A	N/ A	8323	833 8	GGGTTATGAA ATTATT	kk-d9- kekek	84	19 35
971966	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kk-d9- kekek	48	14 80
971976	N/A	N/ A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kk-d9- kekek	79	19 05
971996	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kkk-d8- kdkdk	73	24 3
972006	N/A	N/ A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kkk-d8- kdkdk	76	12 49
972026	N/A	N/ A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kkk-d8- kekek	50	41 1

044295

972036	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kkk-d8- kekek	42	80
972046	2738	275 3	14829	148 44	ATGCTAATTTT CTGAC	kkk-d8- kekek	95	19 12
972056	N/A	N/A	8166	818 1	GGCATTGAGA ATTTC	kkk-d8- kekek	20	19 13
972066	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kkk-d8- kekek	24	13
972076	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kkk-d8- kekek	54	48 1
972096	N/A	N/A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kkk-d9- keke	96	19 81
972106	N/A	N/A	8334	834 9	AACACATCAT TGGGTT	kkk-d9- keke	21	49 6
972116	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kkk-d9- keke	94	19 25
972126	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kkk-d9- keke	55	12 49
972136	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kkk-d9- kkke	74	81
972146	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kkk-d9- kkke	99	19 04
972156	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kkk-d9- kkke	59	15 1
972166	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kkk-d9- kkke	93	67 7
972176	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kkk-d9- kkke	96	76
972186	2252	226 7	14343	143 58	CCGTCAATAT ATTCTT	kkk-d9- kkke	98	19 36
972196	N/A	N/A	8165	818 0	GCATTCAGAA TTTCCA	kkk-d9- kkke	95	19 37

Таблица 32
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеров,
 нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химическая характеристика	% подавления	SEQ ID NO
904082	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATAT TCTTT	kkk-d10- kkk	94	19 25
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	100	41 3
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	18 99
969057	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCT GGCTC	k-d10- kekek	40	65 4
969067	N/A	N/A	8162	8177	TTCAGAATTTT CACTA	k-d10- kekek	87	11 86
969077	N/A	N/A	8306	8321	GTTCAAAAGC AGCATT	k-d10- kekek	79	13
969087	N/A	N/A	5858	5873	CAGTTTTGTAA GTGCA	k-d10- kekek	92	15 77
969097	N/A	N/A	8743	8758	TTCTATTAGAG GGCTA	k-d10- kekek	45	80
969107	N/A	N/A	5448	5463	TTATATTTGAT CCTCA	k-d9- kekeke	39	19 09
969117	N/A	N/A	8364	8379	TTATACCAGTG TCTTC	k-d9- kekeke	82	19 38
969127	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATAT TCTTT	k-d9- kekeke	96	19 25

044295

969137	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	k-d9- kekeke	72	19 05
969157	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kek-d9- eekk	99	19 00
969167	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kek-d9- eekk	90	76
969177	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d10- keke	65	14 11
969187	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d10- keke	92	11 83
969207	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kk-d10- keke	92	10 95
969217	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	kk-d10- keke	97	18 90
969227	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kk-d8- eeeekk	69	19 00
969237	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kk-d8- eeeekk	54	35 6
969247	N/A	N/A	5410	542 5	TTCATGGTAC AGGAG	kk-d8- kekekk	26	53 7
969257	N/A	N/A	8235	825 0	GTATTGTTTT GTGGG	kk-d8- kekekk	39	19 21
969267	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d8- kekekk	2	14 11
969277	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d8- kekekk	57	19 02
969287	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kk-d8- kekekk	27	19 11
969297	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kk-d8- kekekk	52	41 3
969317	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d9- eekk	88	41 1

044295

969327	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kk-d9- eeekk	87	80
969337	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kk-d9- eeekk	94	12 83
969347	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kk-d9- eeekk	97	18 99
969357	1034	104 9	13125	131 40	TGAAGATTGG CTCTGG	kk-d9- eeekk	82	19 31
969367	N/A	N/A	7923	793 8	GGGAATTATG GAATTG	kk-d9- eeekk	86	15 96
969377	N/A	N/A	8308	832 3	TGGTTCAAAA GCAGCA	kk-d9- eeekk	93	10 48
969387	N/A	N/A	6550	656 5	ATATCAGATG GGTACT	kk-d9- eeekk	52	62 0
969407	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d9- ekeke	91	41 1
969417	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kk-d9- ekeke	85	80
969427	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kk-d9- ekeke	88	12 83
969437	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kk-d9- ekeke	98	18 99
969447	1035	105 0	13126	131 41	CTGAAGATTG GCTCTG	kk-d9- ekeke	53	19 39
969457	N/A	N/A	6704	671 9	GTGTATTTCTT GATGT	kk-d9- ekeke	94	19 40
969467	N/A	N/A	8831	884 6	AAGCTTTAAA CTCAGG	kk-d9- ekeke	95	13 27
969477	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d9- kdkdk	91	19 17
969487	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kk-d9- kdkdk	68	15 0

044295

969497	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d9- kdkdk	90	24 3
969507	N/A	N/ A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d9- kdkdk	84	17 30
971917	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9- kekek	37	14 11
971927	N/A	N/ A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9- kekek	51	11 83
971947	N/A	N/ A	5452	546 7	CGTGTTATATT TGATC	kk-d9- kekek	88	19 06
971957	N/A	N/ A	8335	835 0	CAACACATCA TTGGGT	kk-d9- kekek	43	19 07
971967	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d9- kekek	94	19 25
971977	N/A	N/ A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d9- kekek	82	12 49
971997	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kkk-d8- kdkdk	93	12 83
972007	N/A	N/ A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kkk-d8- kdkdk	88	17 30
972017	N/A	N/ A	8829	884 4	GCTTAAACTC AGGTG	kkk-d8- kekek	68	81
972027	N/A	N/ A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kkk-d8- kekek	95	19 04
972037	N/A	N/ A	8828	884 3	CTTAAACTCA GGTGA	kkk-d8- kekek	40	15 1
972047	N/A	N/ A	5414	542 9	TTATTCTCATG GTACA	kkk-d8- kekek	53	19 27
972057	N/A	N/ A	8239	825 4	GTGAGTATTGT TTTTG	kkk-d8- kekek	85	19 28
972067	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kkk-d8- kekek	47	19 11

044295

972077	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d8- kekek	73	41 3
972097	N/A	N/A	5855	587 0	TTTTGTAAGTG CAACC	kkk-d9- keke	98	11 64
972107	N/A	N/A	8367	838 2	ACTTTATACCA GTGTC	kkk-d9- keke	65	19 41
972117	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kkk-d9- keke	66	24 3
972127	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kkk-d9- keke	86	17 30
972137	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kkk-d9- kkke	89	14 79
972147	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kkk-d9- kkke	94	19 24
972167	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kkk-d9- kkke	89	18 87
972177	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kkk-d9- kkke	59	42 6
972187	2341	235 6	14432	144 47	TGTTCTAACTC TTGGG	kkk-d9- kkke	89	31 3
972197	N/A	N/A	8238	825 3	TGAGTATTGTT TTTGT	kkk-d9- kkke	95	19 16

Таблица 33
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-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	Химическое взаимодействие	% подавления	SEQ ID NO
		сайт		сайт				
904619	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGT ACAGG	kkk-d10- kkk	97	677
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	1899
969058	N/A	N/A	5410	5425	TCTCATGGTAC AGGAG	k-d10- kekek	61	537
969068	N/A	N/A	8235	8250	GTATTGTTTTT GTGGG	k-d10- kekek	77	1921
969078	970	985	13061	13076	AAGTATTGCC AGCTAA	k-d10- kekek	54	1911
969088	N/A	N/A	6548	6563	ATCAGATGGG TACTTC	k-d10- kekek	73	481
969098	N/A	N/A	8744	8759	ATTCTATTAGA GGGCT	k-d10- kekek	45	1326
969108	N/A	N/A	5852	5867	TGTAAGTGCA ACCAAT	k-d9- kekeke	67	955
969118	N/A	N/A	8741	8756	CTATTAGAGG GCTAGT	k-d9- kekeke	34	1674
969128	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCT TGGGC	k-d9- kekeke	77	243
969138	N/A	N/A	7922	7937	GGAATTATGG AATTGC	k-d9- kekeke	88	1249
969158	N/A	N/A	5450	5465	TGTTATATTG ATCCT	kek-d9- eekk	94	1887
969168	N/A	N/A	8333	8348	ACACATCATTG GGTTA	kek-d9- eekk	87	426
969178	2735	2750	14826	14841	СТААТТТТCTG ACTGT	kk-d10- keke	98	1901

044295

969188	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d10- keke	88	19 02
969198	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d10- keke	94	19 20
969208	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d10- keke	94	15 77
969218	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d10- keke	78	13 26
969228	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d8- eeeekk	70	10 25
969238	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d8- eeeekk	89	19 14
969248	N/A	N/A	5447	546 2	TATATTTGATC CTCAA	kk-d8- kekekk	77	19 32
969258	N/A	N/A	8331	834 6	ACATCATTGG GTTATG	kk-d8- kekekk	70	28 6
969268	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kk-d8- kekekk	71	19 01
969278	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d8- kekekk	66	19 22
969288	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kk-d8- kekekk	10	14 80
969298	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kk-d8- kekekk	72	19 05
969308	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d9- eeek	91	81
969318	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d9- eeek	99	19 04
969328	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d9- eeek	92	15 1
969338	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d9- eeek	92	67 7

044295

969348	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d9- eeekk	54	76
969358	2252	226 7	14343	143 58	CCGTCAATATA TTCTT	kk-d9- eeekk	98	19 36
969368	N/A	N/A	8165	818 0	GCATTCAGAA TTTCCA	kk-d9- eeekk	98	19 37
969378	972	987	13063	130 78	GTAAGTATTGC CAGCT	kk-d9- eeekk	89	19 33
969388	N/A	N/A	6704	671 9	GTGTATTTCTT GATGT	kk-d9- eeekk	96	19 40
969398	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d9- ekeke	92	81
969408	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d9- ekeke	99	19 04
969418	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d9- ekeke	91	15 1
969428	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d9- ekeke	95	67 7
969438	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d9- ekeke	68	76
969448	2253	226 8	14344	143 59	TCCGTCAATAT ATTCT	kk-d9- ekeke	97	18 97
969458	N/A	N/A	6820	683 5	GAACGCAATG CTGACT	kk-d9- ekeke	95	18 88
969478	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d9- kdkdk	88	41 1
969488	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kk-d9- kdkdk	87	80
969498	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kk-d9- kdkdk	93	12 83
969508	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kk-d9- kdkdk	92	18 99

044295

971918	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kk-d9- kekek	83	19 01
971928	N/A	N/ A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d9- kekek	76	19 02
971938	N/A	N/ A	8832	884 7	GAAGCTTTAA ACTCAG	kk-d9- kekek	84	13 97
971948	N/A	N/ A	5856	587 1	GTTTGTAAAGT GCAAC	kk-d9- kekek	88	12 30
971958	N/A	N/ A	8368	838 3	CACTTTATACC AGTGT	kk-d9- kekek	14	19 08
971968	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d9- kekek	61	24 3
971978	N/A	N/ A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d9- kekek	76	17 30
971998	N/A	N/ A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kkk-d8- kdkdk	81	67 7
972008	N/A	N/ A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d8- kdkdk	54	18 99
972018	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kkk-d8- kekek	66	14 79
972028	N/A	N/ A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kkk-d8- kekek	68	19 24
972048	N/A	N/ A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kkk-d8- kekek	75	19 34
972058	N/A	N/ A	8323	833 8	GGGTTATGAA ATTATT	kkk-d8- kekek	73	19 35
972068	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kkk-d8- kekek	16	14 80
972078	N/A	N/ A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d8- kekek	71	19 05
972088	N/A	N/ A	8831	884 6	AAGCTTTAAA CTCAGG	kkk-d9- keke	84	13 27

044295

972098	N/A	N/ A	5859	587 4	GCAGTTTTGTA AGTGC	kkk-d9- keke	60	16 47
972108	N/A	N/ A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kkk-d9- keke	73	13 26
972118	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kkk-d9- keke	93	12 83
972128	N/A	N/ A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d9- keke	81	18 99
972138	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kkk-d9- kkke	35	14 11
972148	N/A	N/ A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kkk-d9- kkke	90	11 83
972168	N/A	N/ A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kkk-d9- kkke	56	10 95
972178	N/A	N/ A	8366	838 1	CTTATACCAG TGTCT	kkk-d9- kkke	95	18 90
972188	N/A	N/ A	5413	542 8	TATTCTCATGG TACAG	kkk-d9- kkke	79	19 15
972198	N/A	N/ A	8322	833 7	GGTTATGAAA TTATTG	kkk-d9- kkke	91	19 30

Таблица 34
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеров,
 нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый 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	GTATTTCTTGTG	kkk-d10- kkk	100	413
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTTGTG	kkk-d10- kkk	94	1899
969059	N/A	N/A	5447	5462	TATATTTGATCTCAA	k-d10- kekek	89	1932
969069	N/A	N/A	8331	8346	ACATCATTTGGTTATG	k-d10- kekek	89	286
969079	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	k-d10- kekek	44	1480
969089	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGTG	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	CATTCAGAATTCCAC	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	TTTGTAAGTGC AACCA	kek-d9- eekk	99	1095
969169	N/A	N/A	8366	8381	CTTATACCAGTGTCT	kek-d9- eekk	95	1890
969179	N/A	N/A	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d10- keke	78	607

044295

969189	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d10- keke	91	19 22
969199	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kk-d10- keke	89	13
969209	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d10- keke	83	48 1
969229	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d8- eeeekk	94	19 17
969239	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kk-d8- eeeekk	44	15 0
969249	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d8- kekekk	69	19 09
969259	N/A	N/A	8364	837 9	TTATACCAGTG TCTTC	kk-d8- kekekk	68	19 38
969269	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d8- kekekk	20	60 7
969279	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d8- kekekk	63	19 10
969289	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d8- kekekk	95	19 25
969299	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d8- kekekk	74	12 49
969309	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9- eeek	86	14 79
969319	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d9- eeek	88	19 24
969339	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d9- eeek	87	18 87
969349	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kk-d9- eeek	51	42 6
969359	2341	235 6	14432	144 47	TGTTCTAACTC TTGGG	kk-d9- eeek	97	31 3

044295

969369	N/A	N/A	8238	825 3	TGAGTATTGTT TTTGT	kk-d9- eeekk	87	19 16
969379	1035	105 0	13126	131 41	CTGAAGATTG GCTCTG	kk-d9- eeekk	54	19 39
969389	N/A	N/A	6820	683 5	GAACGCAATG CTGACT	kk-d9- eeekk	95	18 88
969399	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9- ekeke	78	14 79
969409	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d9- ekeke	94	19 24
969429	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d9- ekeke	94	18 87
969439	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kk-d9- ekeke	64	42 6
969449	2342	235 7	14433	144 48	CTGTTCTAACT CTTGG	kk-d9- ekeke	97	38 3
969459	N/A	N/A	7924	793 9	TGGGAATTAT GGAATT	kk-d9- ekeke	78	19 29
969469	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d9- kdkdk	96	81
969479	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d9- kdkdk	97	19 04
969489	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d9- kdkdk	89	15 1
969499	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d9- kdkdk	84	67 7
969509	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d9- kdkdk	71	76
971919	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d9- kekek	76	60 7
971929	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d9- kekek	75	19 22

044295

971939	N/A	N/A	8308	832 3	TGGTTCAAAA GCAGCA	kk-d9- kekek	68	10 48
971949	N/A	N/A	5860	587 5	GGCAGTTTTGT AAGTG	kk-d9- kekek	65	12 3
971959	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kk-d9- kekek	56	13 96
971969	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kk-d9- kekek	96	12 83
971979	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kk-d9- kekek	90	18 99
971999	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kkk-d8- kdkdk	92	19 00
972009	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kkk-d8- kdkdk	91	76
972019	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kkk-d8- kekek	23	14 11
972029	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kkk-d8- kekek	61	11 83
972049	N/A	N/A	5452	546 7	CGTGTTATATT TGATC	kkk-d8- kekek	82	19 06
972059	N/A	N/A	8335	835 0	CAACACATCA TTGGGT	kkk-d8- kekek	30	19 07
972069	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kkk-d8- kekek	94	19 25
972079	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kkk-d8- kekek	66	12 49
972089	N/A	N/A	8307	832 2	GGTTCAAAAG CAGCAT	kkk-d9- keke	70	97 8
972099	N/A	N/A	6549	656 4	TATCAGATGG GTACTION	kkk-d9- keke	37	55 0
972109	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kkk-d9- keke	82	13 96

972119	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kkk-d9- keke	94	67 7
972129	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kkk-d9- keke	93	76
972139	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kkk-d9- kkke	99	19 01
972149	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kkk-d9- kkke	89	19 02
972159	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kkk-d9- kkke	82	19 20
972169	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kkk-d9- kkke	92	15 77
972179	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kkk-d9- kkke	85	13 26
972189	N/A	N/A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kkk-d9- kkke	94	19 34
972199	N/A	N/A	8334	834 9	AACACATCATT GGGTT	kkk-d9- kkke	58	49 6

Таблица 35

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

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химические характеристики	% подавления	SEQ ID NO
904763	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kkk-d10- kkk	98	10 95

044295

905095	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	100	41 3
905491	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	18 99
969060	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	k-d10- kekek	82	19 09
969070	N/A	N/A	8364	837 9	TTATACCAGTG TCTTC	k-d10- kekek	82	19 38
969080	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	k-d10- kekek	90	19 25
969090	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	k-d10- kekek	71	19 05
969110	N/A	N/A	6546	656 1	CAGATGGGTA CTTCTG	k-d9-kekeke	23	34 1
969120	N/A	N/A	8827	884 2	TTTAAACTCAG GTGAC	k-d9-kekeke	43	16 75
969130	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	k-d9-kekeke	51	67 7
969140	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	k-d9-kekeke	94	18 99
969150	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kek-d9-eekk	89	13
969160	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kek-d9-eekk	96	15 77
969170	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kek-d9-eekk	94	80
969180	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d10- keke	96	19 09
969190	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d10- keke	63	19 10
969200	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kk-d10- keke	73	19 11

044295

969210	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kk-d10- keke	98	41 3
969230	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d8- eeeekk	78	41 1
969240	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kk-d8- eeeekk	76	80
969250	N/A	N/A	5852	586 7	TGTAAGTGCA ACCAAT	kk-d8- kekekk	43	95 5
969260	N/A	N/A	8741	875 6	CTATTAGAGG GCTAGT	kk-d8- kekekk	25	16 74
969270	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kk-d8- kekekk	43	19 00
969280	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTG GGTTAT	kk-d8- kekekk	34	35 6
969290	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d8- kekekk	52	24 3
969300	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d8- kekekk	57	17 30
969310	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9-eeekk	63	14 11
969320	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9-eeekk	94	11 83
969340	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kk-d9-eeekk	99	10 95
969350	N/A	N/A	8366	838 1	CTTATACCAG TGTCT	kk-d9-eeekk	96	18 90
969360	N/A	N/A	5413	542 8	TATTCTCATGG TACAG	kk-d9-eeekk	71	19 15
969370	N/A	N/A	8322	833 7	GGTTATGAAA TTATTG	kk-d9-eeekk	61	19 30
969380	2253	226 8	14344	143 59	TCCGTCAATAT ATTCT	kk-d9-eeekk	96	18 97

044295

969390	N/A	N/A	7924	793 9	TGGGAATTAT GGAATT	kk-d9-eeekk	63	19 29
969400	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9-ekeke	66	14 11
969410	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9-ekeke	95	11 83
969430	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kk-d9-ekeke	97	10 95
969440	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	kk-d9-ekeke	98	18 90
969450	2738	275 3	14829	148 44	ATGCTAATTTT CTGAC	kk-d9-ekeke	95	19 12
969460	N/A	N/A	8166	818 1	GGCATTCAGA ATTTC	kk-d9-ekeke	93	19 13
969470	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d9- kdkdk	69	14 79
969480	N/A	N/A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d9- kdkdk	94	19 24
969500	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d9- kdkdk	86	18 87
969510	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATT GGGTTA	kk-d9- kdkdk	57	42 6
971920	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d9- kekek	91	19 09
971930	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d9- kekek	82	19 10
971940	972	987	13063	130 78	GTAAGTATTG CCAGCT	kk-d9- kekek	53	19 33
971950	N/A	N/A	6550	656 5	ATATCAGATG GGTACT	kk-d9- kekek	21	62 0
971960	N/A	N/A	8746	876 1	TAATTCTATTA GAGGG	kk-d9- kekek	34	22 0

044295

971970	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d9- kekek	76	67 7
971980	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d9- kekek	83	76
972000	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kkk-d8- kdkdk	66	18 87
972010	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATT GGGTTA	kkk-d8- kdkdk	48	42 6
972020	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kkk-d8- kekek	90	19 01
972030	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kkk-d8- kekek	56	19 02
972040	N/A	N/A	8832	884 7	GAAGCTTTAA ACTCAG	kkk-d8- kekek	47	13 97
972050	N/A	N/A	5856	587 1	GTTTTGTAAGT GCAAC	kkk-d8- kekek	59	12 30
972060	N/A	N/A	8368	838 3	CACTTTATACC AGTGT	kkk-d8- kekek	11	19 08
972070	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kkk-d8- kekek	37	24 3
972080	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kkk-d8- kekek	65	17 30
972090	971	986	13062	130 77	TAAGTATTGCC AGCTA	kkk-d9- keke	78	19 18
972100	N/A	N/A	6703	671 8	TGTATTTCTTG ATGTG	kkk-d9- keke	71	19 26
972110	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kkk-d9- keke	85	19 20
972120	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kkk-d9- keke	98	19 00
972130	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATT GGGTTA	kkk-d9- keke	58	42 6

972140	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kkk-d9- kkke	44	60 7
972150	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kkk-d9- kkke	89	19 22
972160	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kkk-d9- kkke	80	13
972170	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kkk-d9- kkke	88	48 1
972190	N/A	N/A	5855	587 0	TTTTGTAAGTG CAACC	kkk-d9- kkke	98	11 64
972200	N/A	N/A	8367	838 2	ACTTTATACCA GTGTC	kkk-d9- kkke	58	19 41

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	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kkk-d10- kkk	97	15 77
905095	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	99	41 3
905491	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	93	18 99
969061	N/A	N/A	5852	586 7	TGTAAGTGCA ACCAAT	k-d10- kekek	81	95 5

044295

969071	N/A	N/A	8741	875 6	CTATTAGAGG GCTAGT	k-d10- kekek	28	16 74
969081	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	k-d10- kekek	28	24 3
969091	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	k-d10- kekek	92	12 49
969111	N/A	N/A	6700	671 5	ATTCTTGATG TGGTG	k-d9- kekeke	81	34 3
969131	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	k-d9- kekeke	60	19 00
969141	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	k-d9- kekeke	77	76
969151	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kek-d9- eekk	88	19 11
969161	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kek-d9- eekk	91	48 1
969171	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kek-d9- eekk	77	13 26
969181	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kk-d10- keke	97	19 00
969191	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kk-d10- keke	77	35 6
969201	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kk-d10- keke	70	14 80
969211	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kk-d10- keke	89	19 05
969221	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kk-d8- eeeekk	95	81
969231	N/A	N/A	6701	671 6	TATTTCTTGAT GTGGT	kk-d8- eeeekk	96	19 04
969241	N/A	N/A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	kk-d8- eeeekk	88	15 1

044295

969251	N/A	N/A	5856	587 1	GTTTTGTAAGT GCAAC	kk-d8- kekekk	62	12 30
969261	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kk-d8- kekekk	25	15 0
969271	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d8- kekekk	54	10 25
969281	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATAACCAGT GTCTT	kk-d8- kekekk	51	19 14
969291	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kk-d8- kekekk	71	12 83
969301	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kk-d8- kekekk	85	18 99
969311	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kk-d9- eeekk	83	19 01
969321	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d9- eeekk	77	19 02
969331	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d9- eeekk	93	19 20
969341	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d9- eeekk	92	15 77
969351	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d9- eeekk	70	13 26
969361	N/A	N/A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kk-d9- eeekk	98	19 34
969371	N/A	N/A	8334	834 9	AACACATCATT GGGTT	kk-d9- eeekk	43	49 6
969381	2342	235 7	14433	144 48	CTGTTCTAACT CTTGG	kk-d9- eeekk	93	38 3
969391	N/A	N/A	8166	818 1	GGCATTCAGA ATTTC	kk-d9- eeekk	97	19 13
969401	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kk-d9- ekeke	90	19 01

044295

969411	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d9- ekeke	87	19 02
969421	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d9- ekeke	92	19 20
969431	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d9- ekeke	91	15 77
969441	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d9- ekeke	25	13 26
969451	N/A	N/A	5414	542 9	TTATTCTCATG GTACA	kk-d9- ekeke	51	19 27
969461	N/A	N/A	8239	825 4	GTGAGTATTGT TTTTG	kk-d9- ekeke	93	19 28
969471	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d9- kdkdk	65	14 11
969481	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d9- kdkdk	82	11 83
969501	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kk-d9- kdkdk	99	10 95
969511	N/A	N/A	8366	838 1	CTTATACCAG TGTCT	kk-d9- kdkdk	92	18 90
971921	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kk-d9- kekek	80	19 00
971931	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kk-d9- kekek	74	35 6
971941	1035	105 0	13126	131 41	CTGAAGATTG GCTCTG	kk-d9- kekek	45	19 39
971951	N/A	N/A	6704	671 9	GTGTATTTCTT GATGT	kk-d9- kekek	95	19 40
971961	N/A	N/A	8831	884 6	AAGCTTTAAA CTCAGG	kk-d9- kekek	48	13 27
971971	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d9- kekek	81	18 87

044295

971981	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kk-d9- kekek	50	42 6
971991	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kkk-d8- kdkdk	74	19 20
972001	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kkk-d8- kdkdk	71	10 95
972011	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	kkk-d8- kdkdk	87	18 90
972021	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kkk-d8- kekek	54	60 7
972031	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kkk-d8- kekek	55	19 22
972041	N/A	N/A	8308	832 3	TGGTTCAAAA GCAGCA	kkk-d8- kekek	57	10 48
972051	N/A	N/A	5860	587 5	GGCAGTTTTGT AAGTG	kkk-d8- kekek	32	12 3
972061	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kkk-d8- kekek	41	13 96
972071	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	kkk-d8- kekek	88	12 83
972081	N/A	N/A	8237	825 2	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d8- kekek	56	18 99
972091	1034	104 9	13125	131 40	TGAAGATTGG CTCTGG	kkk-d9- keke	54	19 31
972101	N/A	N/A	6819	683 4	AACGCAATGC TGACTT	kkk-d9- keke	83	19 19
972121	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kkk-d9- keke	49	10 95
972131	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	kkk-d9- keke	94	18 90
972141	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kkk-d9- kkke	96	19 09
972151	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kkk-d9- kkke	85	19 10
972161	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kkk-d9- kkke	49	19 11
972171	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d9- kkke	98	41 3
972191	N/A	N/A	5859	587 4	GCAGTTTTGTA AGTGC	kkk-d9- kkke	76	16 47
972201	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kkk-d9- kkke	70	13 96

Таблица 37
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеров,
 нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химические характеристики	% подавления	SEQ ID NO
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	100	413
905139	N/A	N/A	6818	6833	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d10- kkk	94	1905
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	94	1899
969062	N/A	N/A	5856	5871	GTTTTGTAAGT GCAAC	k-d10- kekek	92	1230
969072	N/A	N/A	8742	8757	TCTATTAGAGG GCTAG	k-d10- kekek	42	150

044295

969082	2736	275 1	14827	148 42	GCTAATTTTCT GACTG	k-d10- kekek	98	12 83
969092	N/A	N/ A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	k-d10- kekek	67	17 30
969102	N/A	N/ A	8828	884 3	CTTTAAACTCA GGTGA	k-d9- kekeke	70	15 1
969112	N/A	N/ A	6816	683 1	GCAATGCTGA CTTGGC	k-d9- kekeke	45	19 03
969132	N/A	N/ A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	k-d9- kekeke	51	18 87
969142	N/A	N/ A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	k-d9- kekeke	36	42 6
969152	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kek-d9- eekk	87	14 80
969162	N/A	N/ A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kek-d9- eekk	99	41 3
969172	N/A	N/ A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kek-d9- eekk	93	81
969182	N/A	N/ A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d10- keke	81	10 25
969192	N/A	N/ A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d10- keke	84	19 14
969202	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kk-d10- keke	87	19 25
969212	N/A	N/ A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kk-d10- keke	40	12 49
969222	969	984	13060	130 75	AGTATTGCCA GCTAAG	kk-d8- eeeekk	59	14 79
969232	N/A	N/ A	6817	683 2	CGCAATGCTG ACTTGG	kk-d8- eeeekk	68	19 24
969252	N/A	N/ A	6546	656 1	CAGATGGGTA CTTCTG	kk-d8- kekekk	10	34 1

044295

969262	N/A	N/A	8827	884 2	TTTAAACTCAG GTGAC	kk-d8- kekekk	16	16 75
969272	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d8- kekekk	84	19 17
969282	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kk-d8- kekekk	26	80
969292	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kk-d8- kekekk	34	67 7
969302	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kk-d8- kekekk	86	76
969312	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d9- eeekk	86	60 7
969322	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d9- eeekk	90	19 22
969332	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kk-d9- eeekk	86	13
969342	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d9- eeekk	67	48 1
969362	N/A	N/A	5855	587 0	TTTTGTAAGTG CAACC	kk-d9- eeekk	99	11 64
969372	N/A	N/A	8367	838 2	ACTTTATACCA GTGTC	kk-d9- eeekk	91	19 41
969382	2738	275 3	14829	148 44	ATGCTAATTTT CTGAC	kk-d9- eeekk	88	19 12
969392	N/A	N/A	8239	825 4	GTGAGTATTGT TTTTG	kk-d9- eeekk	92	19 28
969402	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d9- ekeke	79	60 7
969412	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d9- ekeke	89	19 22
969422	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kk-d9- ekeke	82	13

044295

969432	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d9- ekeke	73	48 1
969452	N/A	N/A	5451	546 6	GTGTTATATTT GATCC	kk-d9- ekeke	96	19 34
969462	N/A	N/A	8323	833 8	GGGTTATGAA ATTATT	kk-d9- ekeke	88	19 35
969472	2735	275 0	14826	148 41	CTAATTTTCTG ACTGT	kk-d9- kdkdk	84	19 01
969482	N/A	N/A	8163	817 8	ATTCAGAATTT CCACT	kk-d9- kdkdk	79	19 02
969492	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d9- kdkdk	86	19 20
969502	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d9- kdkdk	95	15 77
969512	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d9- kdkdk	74	13 26
971922	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kk-d9- kekek	69	10 25
971932	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kk-d9- kekek	89	19 14
971942	2253	226 8	14344	143 59	TCCGTCAATAT ATTCT	kk-d9- kekek	94	18 97
971952	N/A	N/A	6820	683 5	GAACGCAATG CTGACT	kk-d9- kekek	78	18 88
971972	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	kk-d9- kekek	98	10 95
971982	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	kk-d9- kekek	86	18 90
971992	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kkk-d8- kdkdk	23	13
972002	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kkk-d8- kdkdk	93	15 77

044295

972012	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kkk-d8- kdkdk	78	80
972022	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kkk-d8- kekek	92	19 09
972032	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kkk-d8- kekek	86	19 10
972042	972	987	13063	130 78	GTAAGTATTGC CAGCT	kkk-d8- kekek	73	19 33
972052	N/A	N/A	6550	656 5	ATATCAGATG GGTACT	kkk-d8- kekek	28	62 0
972062	N/A	N/A	8746	876 1	TAATTCTATTA GAGGG	kkk-d8- kekek	41	22 0
972072	N/A	N/A	5412	542 7	ATTCTCATGGT ACAGG	kkk-d8- kekek	70	67 7
972082	N/A	N/A	8321	833 6	GTTATGAAATT ATTGG	kkk-d8- kekek	79	76
972092	2252	226 7	14343	143 58	CCGTCAATATA TTCTT	kkk-d9- keke	97	19 36
972102	N/A	N/A	7923	793 8	GGGAATTATG GAATTG	kkk-d9- keke	63	15 96
972122	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTGTAA GTGCA	kkk-d9- keke	92	15 77
972132	N/A	N/A	8743	875 8	TTCTATTAGAG GGCTA	kkk-d9- keke	91	80
972142	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kkk-d9- kkke	98	19 00
972152	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kkk-d9- kkke	78	35 6
972162	1033	104 8	13124	131 39	GAAGATTGGC TCTGGC	kkk-d9- kkke	70	14 80
972172	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kkk-d9- kkke	88	19 05
972182	N/A	N/A	8831	884 6	AAGCTTTAAA CTCAGG	kkk-d9- kkke	72	13 27
972192	N/A	N/A	6549	656 4	TATCAGATGG GTAATT	kkk-d9- kkke	69	55 0

Таблица 38
 Подавление mRNA APOL1 с помощью дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеров,
 нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 1, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	SEQ ID: 2, стартовый сайт	Последовательность	Химические характеристики	% подавления	SEQ ID NO
905095	N/A	N/A	6702	6717	GTATTTCTTGA TGTGG	kkk-d10- kkk	99	41 3
905469	N/A	N/A	8164	8179	CATTCAGAATT TCCAC	kkk-d10- kkk	94	17 30
905491	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	kkk-d10- kkk	93	18 99
969063	N/A	N/A	6546	6561	CAGATGGGTA CTTCTG	k-d10- kekek	44	34 1
969073	N/A	N/A	8827	8842	TTTAAACTCAG GTGAC	k-d10- kekek	45	16 75
969083	N/A	N/A	5412	5427	ATTCTCATGGT ACAGG	k-d10- kekek	83	67 7
969093	N/A	N/A	8237	8252	GAGTATTGTTT TTGTG	k-d10- kekek	90	18 99
969103	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGC TAAGG	k-d9- kekeke	70	14 10

044295

969113	N/A	N/A	7920	793 5	AATTATGGAA TTGCAG	k-d9- kekeke	55	19 23
969123	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	k-d9- kekeke	52	19 20
969133	N/A	N/A	5854	586 9	TTTGTAAGTGC AACCA	k-d9- kekeke	95	10 95
969143	N/A	N/A	8366	838 1	CTTTATACCAG TGTCT	k-d9- kekeke	92	18 90
969153	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kek-d9- eekk	93	19 25
969163	N/A	N/A	6818	683 3	ACGCAATGCT GACTTG	kek-d9- eekk	91	19 05
969183	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d10- keke	92	19 17
969193	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kk-d10- keke	72	15 0
969203	2340	235 5	14431	144 46	GTTCTAACTCT TGGGC	kk-d10- keke	84	24 3
969213	N/A	N/A	8164	817 9	CATTCAGAATT TCCAC	kk-d10- keke	84	17 30
969223	1032	104 7	13123	131 38	AAGATTGGCT CTGGCT	kk-d8- eeeekk	55	14 11
969233	N/A	N/A	7921	793 6	GAATTATGGA ATTGCA	kk-d8- eeeekk	95	11 83
969253	N/A	N/A	6700	671 5	ATTCCTTGATG TGGTG	kk-d8- kekekk	69	34 3
969273	N/A	N/A	6547	656 2	TCAGATGGGT ACTTCT	kk-d8- kekekk	62	41 1
969293	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kk-d8- kekekk	46	18 87
969303	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kk-d8- kekekk	20	42 6

044295

969313	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d9- eeekk	96	19 09
969323	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d9- eeekk	39	19 10
969333	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kk-d9- eeekk	63	19 11
969343	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kk-d9- eeekk	97	41 3
969363	N/A	N/A	5859	587 4	GCAGTTTTGTA AGTGC	kk-d9- eeekk	79	16 47
969373	N/A	N/A	8745	876 0	AATTCTATTAG AGGGC	kk-d9- eeekk	73	13 96
969383	N/A	N/A	5414	542 9	TTATTCTCATG GTACA	kk-d9- eeekk	48	19 27
969393	N/A	N/A	8323	833 8	GGGTTATGAA ATTATT	kk-d9- eeekk	77	19 35
969403	N/A	N/A	5448	546 3	TTATATTTGAT CCTCA	kk-d9- ekeke	96	19 09
969413	N/A	N/A	8320	833 5	TTATGAAATTA TTGGT	kk-d9- ekeke	74	19 10
969423	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kk-d9- ekeke	49	19 11
969433	N/A	N/A	6702	671 7	GTATTTCTTGA TGTGG	kk-d9- ekeke	96	41 3
969453	N/A	N/A	5452	546 7	CGTGTTATATT TGATC	kk-d9- ekeke	76	19 06
969463	N/A	N/A	8335	835 0	CAACACATCA TTGGGT	kk-d9- ekeke	80	19 07
969473	N/A	N/A	5411	542 6	TTCTCATGGTA CAGGA	kk-d9- kdkdk	89	60 7
969483	N/A	N/A	8236	825 1	AGTATTGTTTT TGTGG	kk-d9- kdkdk	72	19 22

044295

969493	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAGC AGCATT	kk-d9- kdkdk	73	13
969503	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kk-d9- kdkdk	78	48 1
971923	N/A	N/A	5857	587 2	AGTTTTGTAAG TGCAA	kk-d9- kekek	81	19 17
971933	N/A	N/A	8742	875 7	TCTATTAGAGG GCTAG	kk-d9- kekek	52	15 0
971943	2342	235 7	14433	144 48	CTGTTCTAACT CTTGG	kk-d9- kekek	88	38 3
971953	N/A	N/A	7924	793 9	TGGGAATTAT GGAATT	kk-d9- kekek	87	19 29
971963	N/A	N/A	8830	884 5	AGCTTTAAACT CAGGT	kk-d9- kekek	87	19 20
971973	N/A	N/A	5858	587 3	CAGTTTTGTAA GTGCA	kk-d9- kekek	91	15 77
971983	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kk-d9- kekek	46	13 26
971993	970	985	13061	130 76	AAGTATTGCC AGCTAA	kkk-d8- kdkdk	54	19 11
972003	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kkk-d8- kdkdk	79	48 1
972013	N/A	N/A	8744	875 9	ATTCTATTAGA GGGCT	kkk-d8- kdkdk	78	13 26
972023	N/A	N/A	5449	546 4	GTTATATTTGA TCCTC	kkk-d8- kekek	66	19 00
972033	N/A	N/A	8332	834 7	CACATCATTGG GTTAT	kkk-d8- kekek	58	35 6
972043	1035	105 0	13126	131 41	CTGAAGATTG GCTCTG	kkk-d8- kekek	36	19 39
972053	N/A	N/A	6704	671 9	GTGTATTTCTT GATGT	kkk-d8- kekek	84	19 40

972063	N/A	N/A	8831	884 6	AAGCTTTAAA CTCAGG	kkk-d8- kekek	16	13 27
972073	N/A	N/A	5450	546 5	TGTTATATTTG ATCCT	kkk-d8- kekek	59	18 87
972083	N/A	N/A	8333	834 8	ACACATCATTG GGTTA	kkk-d8- kekek	32	42 6
972093	2341	235 6	14432	144 47	TGTTCTAACTC TTGGG	kkk-d9- keke	88	31 3
972103	N/A	N/A	8165	818 0	GCATTCAGAA TTTCCA	kkk-d9- keke	84	19 37
972113	N/A	N/A	8306	832 1	GTTCAAAAGC AGCATT	kkk-d9- keke	85	13
972123	N/A	N/A	6548	656 3	ATCAGATGGG TACTTC	kkk-d9- keke	85	48 1
972133	N/A	N/A	8829	884 4	GCTTTAAACTC AGGTG	kkk-d9- keke	82	81
972143	N/A	N/A	5853	586 8	TTGTAAGTGCA ACCAA	kkk-d9- kkke	78	10 25
972153	N/A	N/A	8365	838 0	TTTATACCAGT GTCTT	kkk-d9- kkke	80	19 14
972163	2251	226 6	14342	143 57	CGTCAATATAT TCTTT	kkk-d9- kkke	95	19 25
972173	N/A	N/A	7922	793 7	GGAATTATGG AATTGC	kkk-d9- kkke	65	12 49
972183	N/A	N/A	8307	832 2	GGTTCAAAAG CAGCAT	kkk-d9- kkke	74	97 8
972193	N/A	N/A	6703	671 8	TGTATTTCTTG ATGTG	kkk-d9- kkke	87	19 26

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 ч, 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 сЕт-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 сЕт-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 сЕт-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 сЕт-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 сEt-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 сEt-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 сEt-гэпмерами 3-10-3

Номер соединения	% подавления				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
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 сЕт-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 сЕт-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 сEt-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 сEt-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 сEt-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 ч, 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 GGCAGCCTTGACTCTGGAA, 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 (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 51
Многодозовый анализ с сEt-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 сEt-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 сEt-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 сEt-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 ч, 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 (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 55
Многодозовый анализ с сEt-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 сEt-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 ч, 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 (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 57
 Многодозовый анализ с дезокси-, МОЕ- и сЕт-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 ч, 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 (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 58
 Многодозовый анализ с дезокси-, МОЕ- и сЕт-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-, МОЕ- и сЕт-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-, МОЕ- и сЕт-гэпмерами

Номер соединения	Химические характеристики	% подавления				IC ₅₀ (мкМ)
		15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
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-, МОЕ- и сЕт-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-, МОЕ- и сЕт-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-, МОЕ- и сЕт-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-kekek	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-, МОЕ- и сЕт-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-eeekk	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-eeekk	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, нацеливающих 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 ч 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 мышцах.

Модель на трансгенных мышцах 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 ч 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 мкм. 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; сEt-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 hAPOL1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 65
Процент подавления APO1 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

044295

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 сEt-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 бессмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPOL1 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 67

Процент подавления APOL1 с помощью гэмперов 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 IFN γ 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 ч после введения IFN γ 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 hAPOL1 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 IFN γ . 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 гэмперами у трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

Обработка	Обработка с помощью IFN γ	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 гэмперов у трансгенных мышей по сравнению с контролем

Обработка	Обработка с помощью IFN γ	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 сEt-гэмпера 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 ч 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 ($10^3/\text{мкл}$)	MON ($10^3/\text{мкл}$)	PLT ($10^3/\text{мкл}$)	RBC ($10^6/\text{мкл}$)	WBC ($10^3/\text{мкл}$)
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

9691 57	23	6	10	65	48	1338	4078	543
9691 60	20	13	10	69	46	974	7953	1425
6961 62	16	8	10	74	46	1002	6067	641
9692 10	20	7	10	70	48	920	5322	524
9692 14	17	5	10	69	44	1076	3781	687
9693 61	16	9	9	75	43	931	6617	599
9694 08	35	7	9	58	42	1069	4416	506
9694 33	25	6	10	70	46	1054	3900	182
9694 37	23	7	11	69	47	1316	4780	526
9695 02	14	8	10	75	44	1075	5845	651
9719 25	18	5	10	74	44	961	3529	312
9719 97	18	4	9	73	43	1216	2646	239
9720 02	27	7	9	67	41	1069	4781	286
9721 16	23	6	10	69	44	1141	4415	336
9721 39	19	5	9	77	37	877	3947	224
9721 63	10	6	10	81	43	925	5197	437
9721 90	15	7	10	77	47	1453	5281	400
9722 68	39	7	10	54	46	1468	3891	406

Пример 6. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеленных на hAPO1, у крыс линии Спрег-Доули.

Крысы линии Спрег-Доули представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценивания безопасности и эффективности. Крыс обрабатывали олигонуклеотидами на основе сEt-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 ч 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 соединения	Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (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)	НСТ (%)	Моноцит (/мкл)	Число тромбоцитов
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 мышях.

Описанных выше мышей, представляющих собой мышей, трансгенных по hAPOL1, выдерживали в условиях цикла чередования 12 ч 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 мкм. 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 сEt-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 ч 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 анти-смысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPOL1 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
ID соединения	% подавления hAPOL1			(мг/кг/неделя)
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
ID соединения	% подавления hAPOL			(мг/кг/неделя)
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 сEt-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 ч после последней дозы и экстрагировали РНК из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты пред-

ставлены 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 анти-смысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPOL1 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 ч 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 hAPOL1 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, нацеливающих 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 ч, 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 (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 95
Многодозовый анализ с сEt-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 ч, 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 (IC₅₀) 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 по-

следовательностью 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 мишени	Несовпадения	Химические характеристики	SEQ ID 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 ч 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 супоAPOL1 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 А 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 ч после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K2-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 ч после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K2-EDTA, которые центрифугировали для получения плазмы крови. Уровни BUN и креатинина измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FRNEO (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

	Р/С (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 K2-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 (х 10 ⁶ /мкл)	Тромбоцит ы (х 10 ³ /мкл)	WBC (х 10 ³ /мкл)	Нейтрофил ы (х 10 ³ /мкл)	Лимфоцит ы (х 10 ³ /мкл)	Моноцит ы (х 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 раствор	14	44
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 200FRNEO (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)

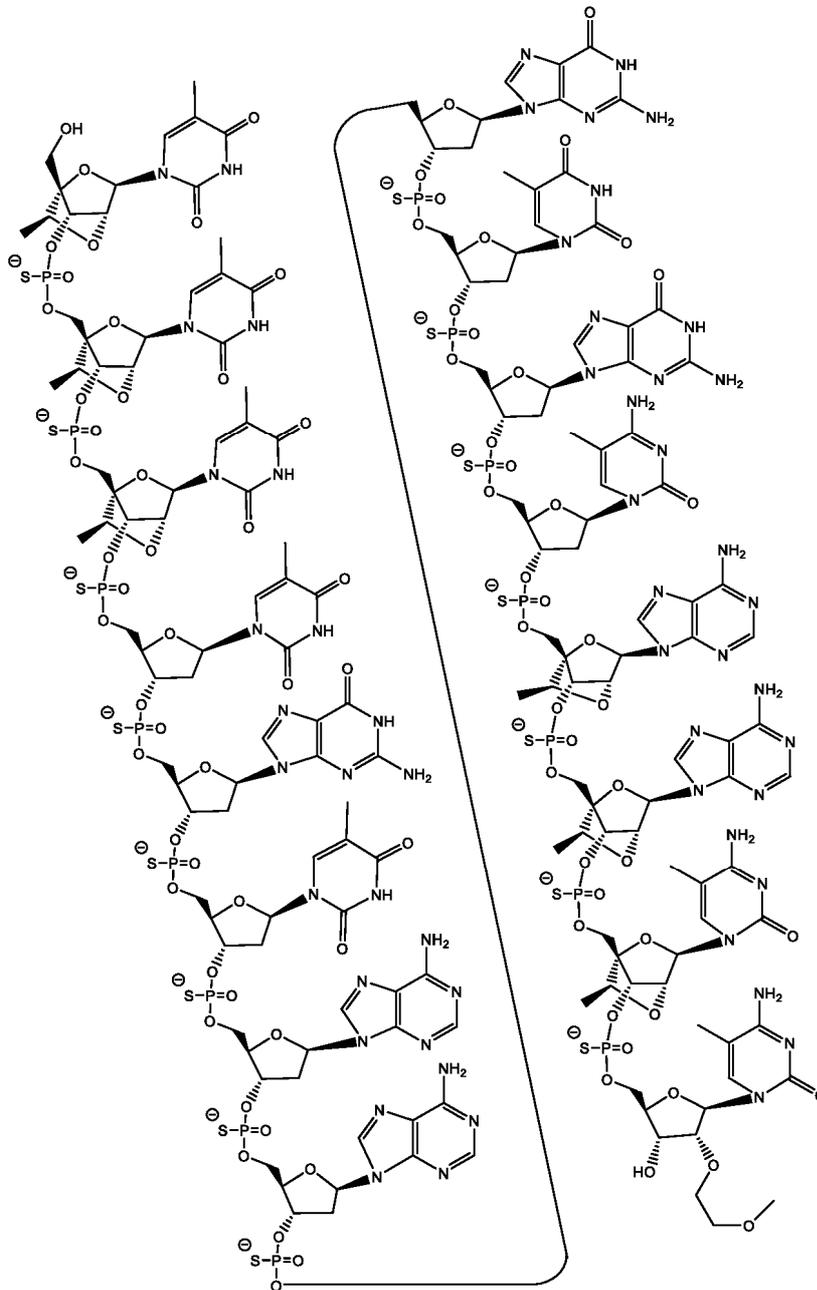
№ ISIS	Печень	Почка
793406	349	1253

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 в соответствии со следующей формулой (SEQ ID NO: 1164):



ИЛИ

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, содержащее модифицированный олиго-

нуклеотид, где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1164, 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 сEt-нуклеозиды; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид и 2'-О-метоксиэтилнуклеозид в 5'-3' направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

3. Соединение по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

4. Соединение по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или 2 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Способ подавления экспрессии APO1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по п.1 или 2, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APO1 в клетке.

7. Способ по п.6, где клетка находится в почке индивидуума.

8. Применение соединения по п.1 или 2 для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APO1.

