

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292812 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.23

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/711 (2006.01)
A61K 31/7115 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)

(54) ТАРГЕТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКОНСТРУИРОВАННЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

(31) 63/004,045
(32) 2020.04.02
(33) US
(86) PCT/US2021/025639
(87) WO 2021/203043 2021.10.07
(88) 2021.11.11
(71) Заявитель:
МАЙРКБЮЛ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Плэйс Роберт, Сейлех Энтони,
Уилльямс Тишен (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны сконструированные олигонуклеотиды для селективного ингибирования экспрессии и активности полипептида. Также в настоящем документе описаны способы селективного ингибирования экспрессии и активности полипептида путем контакта сконструированного олигонуклеотида с полинуклеотидом, кодирующим полипептид.

SEQ ID NO	Сконструированный олигонуклеотид	Последовательность (5' > 3')
SEQ ID NO: 1	m1R-30a-5p	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 2	m1R-30b-5p	UGUAAACAUCCU-AGACUUGAAG
SEQ ID NO: 3	m1R-30c-5p	UGUAAACAUCCU-AGACUUGAAG
SEQ ID NO: 4	m1R-30d-5p	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 5	m1R-30e-5p	UGUAAACAUCCU-AGACUUGAAG
SEQ ID NO: 39	g007-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 38	g006-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 40	g061-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 41	g062-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 42	g063-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 43	g064-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 44	g065-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 45	g066-30	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG

202292812

A1

A1

202292812

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576431EA/042

ТАРГЕТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКОНСТРУИРОВАННЫХ ОЛИГОНУКЛЕТИДОВ

ЗАЯВЛЕНИЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКЕ

[0001] Это изобретение было сделано при поддержке правительства в рамках гранта № U43CA221567, выданного Национальным институтом рака, и при поддержке контракта SBIR № HNSN272201800034C, выданного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний. Правительство имеет определенные права на изобретение.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0002] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/004,045, поданной 2 апреля 2020 г., в отношении всех объектов, общих для обеих заявок. Описание указанной предварительной заявки включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем документе описаны сконструированные олигонуклеотиды или их соли, которые могут содержать полинуклеотидную последовательность. В некоторых вариантах осуществления сконструированный олигонуклеотид или его соль могут быть, по меньшей мере, частично комплементарны, по меньшей мере, части, по меньшей мере, первой и второй РНК, происходящих из двух генетических локусов, связанных с заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль, по меньшей мере, частично связываются с первой РНК: первая область, состоящая, по меньшей мере, из семи непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде, может быть комплементарна непрерывным нуклеиновым кислотам, содержащимся в первой РНК, и вторая область из, по меньшей мере, пяти непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде, может быть комплементарна непрерывным нуклеиновым кислотам, содержащимся в первой РНК. В некоторых вариантах осуществления, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль, по меньшей мере, частично связывается со второй РНК: первая область, состоящая, по меньшей мере, из семи непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде, может быть комплементарна непрерывным нуклеотидам, содержащимся во второй РНК, и вторая область из, по меньшей мере, пяти непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде, может быть комплементарна непрерывным нуклеотидам, содержащимся во второй РНК. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируемая свободная энергия Гиббса (ΔG) связывания сконструированного олигонуклеотида с первой и второй РНК может варьироваться, по отдельности, от примерно -17 до примерно -36 ккал·моль⁻¹ при температуре примерно 37 градусов Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут представлять собой антисмысловой олигонуклеотид,

синтетическую микроРНК (миРНК) или короткую интерферирующую РНК (киРНК). В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать одну или несколько нуклеотидных вставок, нуклеотидных делеций, нуклеотидных замен или любую их комбинацию относительно одной или нескольких сравнимых в иных отношениях не кодирующих РНК (нкРНК). В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль, когда он, по меньшей мере, частично связан с первой или второй РНК, может иметь свободную энергию Гиббса (ΔG) связывания, по меньшей мере, примерно на 10% ниже примерно при 37 градусах Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6 по отношению к ΔG связывания сравнимой в других отношениях нкРНК, связывающейся с первой или второй РНК при температуре примерно 37 градусов Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать сахар рибозу. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать сахар дезоксирибозу. В некоторых вариантах осуществления, нкРНК может представлять собой микроРНК miR-30 (миРНК), миРНК miR-29, миРНК miR-26, миРНК miR-27, миРНК miR-101, миРНК miR-145, миРНК miR-205 миРНК, миРНК miR-338 или миРНК miR-375. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 634, SEQ ID NO: 635, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 641, SEQ ID NO: 642, SEQ ID NO: 643, SEQ ID NO: 840, SEQ ID NO: 841, SEQ ID NO: 842, SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 845, SEQ ID NO: 901, SEQ ID NO: 902, SEQ ID NO: 903, SEQ

ID NO: 904, SEQ ID NO: 905, SEQ ID NO: 906, SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 910, SEQ ID NO: 911, SEQ ID NO: 912, SEQ ID NO: 913, SEQ ID NO: 914, SEQ ID NO: 915, SEQ ID NO: 916, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 920, SEQ ID NO: 921, SEQ ID NO: 922, SEQ ID NO: 923, SEQ ID NO: 924, SEQ ID NO: 925, SEQ ID NO: 926, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 930, SEQ ID NO: 931, SEQ ID NO: 932, SEQ ID NO: 933, SEQ ID NO: 934, SEQ ID NO: 935, SEQ ID NO: 936, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 940, SEQ ID NO: 941, SEQ ID NO: 942, SEQ ID NO: 943, SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 945, SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 947, SEQ ID NO: 948 или SEQ ID NO: 949, как определено с помощью алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид может образовывать вторичную структуру, включающую петлю на стержне, в водном растворе при температуре от примерно 15 до примерно 37 градусов Цельсия при pH от примерно 6,5 до примерно 7,6. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать химически модифицированное основание, химически модифицированный сахар, химически модифицированный остов или фосфатную связь или любую их комбинацию относительно существующего в природе основания, сахара, остова или фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления, химическая модификация может быть выбрана из группы, состоящей из: метильной группы, фторной группы, метоксиэтильной группы, этильной группы, гидроксиметильной группы, формильной группы, мостиковой нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, карбоксильной кислоты или ее соли, остова, модифицированного фосфотионатом, остова, модифицированного метилфосфонатом, модификации аминокислотной цепи, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при химической модификации, могут иметь формулу: $(N)_a(mN)_b(N)_cNN$; $(N)_a(mN)_b(N)_c sfNsmN$; или $(fNmN)_h(mN)_i(fNmN)_j sfNsmN$; где каждый N может независимо представлять собой урацил, гуанин, аденин, цитозин или другой существующий в природе нуклеотид; каждый mN может независимо представлять собой 2'-О-метил-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; каждый s может независимо представлять собой модифицированный фосфотионатом остов; каждый fN может независимо представлять собой 2'-фтор-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; и каждый a может быть равен от 8 до 10, каждый b может быть равен от 7 до 10, каждый c может быть равен от 2 до 4, каждый h может быть равен от 5 до 7, каждый i может быть равен от 0 до 1, и каждый j может быть равен 3-4. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из последовательностей SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO:

764, SEQ ID NO: 765, SEQ ID NO: 766, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 770, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 772, SEQ ID NO: 773, SEQ ID NO: 774, SEQ ID NO: 775, SEQ ID NO: 776, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 780, SEQ ID NO: 781, SEQ ID NO: 782, SEQ ID NO: 783, SEQ ID NO: 784, SEQ ID NO: 785, SEQ ID NO: 786, SEQ ID NO: 787, SEQ ID NO: 788, SEQ ID NO: 789, SEQ ID NO: 790, SEQ ID NO: 791, SEQ ID NO: 792, SEQ ID NO: 793, SEQ ID NO: 794, SEQ ID NO: 795, SEQ ID NO: 796, SEQ ID NO: 797, SEQ ID NO: 798, SEQ ID NO: 799, SEQ ID NO: 800, SEQ ID NO: 801, SEQ ID NO: 802, SEQ ID NO: 803, SEQ ID NO: 804, SEQ ID NO: 805, SEQ ID NO: 806, SEQ ID NO: 807, SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813, SEQ ID NO: 814, SEQ ID NO: 815, SEQ ID NO: 816, SEQ ID NO: 817, SEQ ID NO: 818, SEQ ID NO: 819, SEQ ID NO: 820, SEQ ID NO: 821, SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 823, SEQ ID NO: 824, SEQ ID NO: 825, SEQ ID NO: 835, SEQ ID NO: 836, SEQ ID NO: 837, SEQ ID NO: 846, SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 850, SEQ ID NO: 851, SEQ ID NO: 852, SEQ ID NO: 853, SEQ ID NO: 854, SEQ ID NO: 855, SEQ ID NO: 856, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 860, SEQ ID NO: 861, SEQ ID NO: 862, SEQ ID NO: 863, SEQ ID NO: 864, SEQ ID NO: 865, SEQ ID NO: 866, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 870, SEQ ID NO: 871, SEQ ID NO: 872, SEQ ID NO: 873, SEQ ID NO: 874, SEQ ID NO: 875, SEQ ID NO: 876, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 880, SEQ ID NO: 881, SEQ ID NO: 882, SEQ ID NO: 883, SEQ ID NO: 884, SEQ ID NO: 885, SEQ ID NO: 886, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 890, SEQ ID NO: 891, SEQ ID NO: 892, SEQ ID NO: 893, SEQ ID NO: 894, SEQ ID NO: 895, SEQ ID NO: 896, SEQ ID NO: 897, SEQ ID NO: 898 или SEQ ID NO: 899, как определено с помощью алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, сконструированная олигонуклеотидная последовательность может содержать модификацию сахара, основания или остова. В некоторых вариантах осуществления, модификация может содержать линкер. В некоторых вариантах осуществления, линкер может представлять собой ковалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления, линкер может представлять собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления, линкер может быть дополнительно модифицирован для содержания конъюгата. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат может представлять собой антитело, встречающийся в природе лиганд, малую молекулу или пептид. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат может представлять собой лекарственное средство или его соль. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид может содержать основание нуклеотида, которое гликозилировано гликаном. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК может, по меньшей мере, частично содержать последовательность мРНК. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК могут вызывать, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью

мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества нкРНК с последовательностью мРНК; как определено: (а) трансфекцией сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекцией нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и (с) измерением количества полипептида, экспрессированного в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего, где первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего относятся к клетке млекопитающего одного и того же типа. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при контакте с последовательностью мРНК, могут вызывать, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества нкРНК с последовательностью мРНК; как определено: (а) трансфекцией сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекцией нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и (с) измерением количества активности полипептида, экспрессированного в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего, где первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего относятся к клетке млекопитающего одного и того же типа. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при контакте с последовательностью мРНК, могут вызывать от примерно 1,2 до примерно 10 раз более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества нкРНК; как определено: (а) трансфекцией сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекцией нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и (с) измерением количества полипептида, экспрессированного в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при контакте с последовательностью мРНК, могут давать от примерно 1,2 до примерно 10 раз более низкую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества нкРНК; как определено: (а) трансфекцией сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекцией нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и (с) измерением количества активности полипептида, экспрессированного в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего могут быть клеткой

человека или клеткой мыши. В некоторых вариантах осуществления, первой выделенной клеткой млекопитающего может быть клетка человека, при этом клетка человека может быть раковой клеткой, фибробластом, лейкоцитом, эпителиальной клеткой, плоской клеткой, миобластом, мышечной клеткой. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, примерно 80% исходного количества сконструированного олигонуклеотида или его соли может оставаться, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль хранят в закрытом контейнере в течение периода времени, по меньшей мере, примерно 1 месяца при температуре примерно 23 градусов Цельсия при относительной атмосферной влажности примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 1 года. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может включать рак. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться онкогеном. В некоторых вариантах осуществления, онкоген может содержать ABL1, ABL2, AKT1, AKT2, AKT3, ATF1, BCL11A, BCL2, BCL3, BCL6, BCR, BRAF, CARD11, CBLB, CBLC, CCND1, CCND2, CCND3, CDX2, CTNNB1, DDB2, BBIT3, BBX6, DEK, EGFR, ELK4, ERBB2, ERBB3, E2F1, ZEB1, ETV4, ETV6, EVI1, EWSR1, FEV, FGFR1, FGFR1OP, FGR2, FUS, GOLGA5, GOPC, HMGA1, HMGA2, HRAS, IRF4, ITGA6, JUN, KIT, KRAS, LCK, LMO2, MAF, MAFB, MAML2, MDM2, MET, MITF, MLL, MPL, MYB, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA4, NFKB2, NRAS, NTRK1, NUP214, PAX8, PDGFB, PIK3CA, PIM1, PLAG1, PPARG, PTPN11, RAF1, REL, RET, ROS1, SETDB1, SERPINE1, SMO, SS18, TCL1A, TET2, TFG, CDK6, ATG9A, TLX1, TPR, USP6, CSNK1G, KLF17, ARHGAP26, RAB11FIP1, RBJ, SERBP1, CTBP1, CRKL, ITGA3, ITGAV, LAMC1, G6PC2, PPP2R5E или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, онкоген может содержать ITGA6, BCL2, DEK, PLAG1, SERPINE1, MYCN, LMO2, PIM1, EGFR, IRS1, NT5E, GLDC, SOCS1, STAT1, LOX, PDGFRB, WNT5A, CD80, CCNA1, THBS2, IGF1R, AFAP1L2, CTHRC1, MET, FAP, IL1A, GJA1, MYBL2 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут быть селективными в отношении последовательности РНК, кодирующей ITGA6, SERPINE1, EGFR, MDTH или любую их комбинацию, среди множества последовательностей РНК. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может включать фиброз. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном надсемейства коллагена, геном фактора роста тромбоцитов, геном подачи сигнала TGF- β , геном ремоделирования коллагена, геном ремоделирования внеклеточного матрикса, геном подачи сигнала Wnt, геном подачи сигнала фактора роста, происходящего из гепатомы (HDGF), или любую их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном надсемейства коллагена, где ген надсемейства коллагена выбран из группы, состоящей из: COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2,

COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном фактора роста тромбоцитов, где ген фактора роста тромбоцитов может быть выбран из группы, состоящей из: PDGFB, PDGFC, PDGFRB и любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном подачи сигнала TGF- β , где ген подачи сигнала TGF- β представляет собой WISP1, TGFB2 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном ремоделирования коллагена, где ген ремоделирования коллагена представляет собой LOXL2. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном ремоделирования внеклеточного матрикса, где ген ремоделирования внеклеточного матрикса выбран из группы, состоящей из: COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1, LOXL2, эластина и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном подачи сигнала Wnt, где ген подачи сигнала Wnt содержит WISP1. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геном подачи сигнала HDGF, где ген подачи сигнала HDGF содержит HDGF. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может включать вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция может представлять собой инфекцию HCV генотипа 1. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована геномом HCV генотипа 1. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588 или SEQ ID NO: 589, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция может представлять собой коронавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, коронавирус может представлять собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована геномом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей от SEQ ID NO: 500 до SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 829, SEQ ID NO: 830 или SEQ ID NO: 831. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513 или SEQ ID NO: 518, как определено алгоритмом попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, коронавирус может представлять собой SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована геномом SARS-CoV. В некоторых

вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности любой из последовательностей от SEQ ID NO: 474 до SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 826, SEQ ID NO: 827 или SEQ ID NO: 828. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК может содержать, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495, как определено алгоритмом попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, коронавирус может представлять собой MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована геномом MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей от SEQ ID NO: 532 до SEQ ID NO: 554. В некоторых вариантах осуществления, коронавирус может представлять собой CoV-HKU1. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована геномом CoV-HKU1. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК может иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей от SEQ ID NO: 555 до SEQ ID NO: 586. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция может представлять собой HIV инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может кодироваться геномом HIV. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 470, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472 или SEQ ID NO: 473, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может включать нервно-мышечное расстройство, включая мышечную дистрофию или миопатию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может представлять собой мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), миотоническую дистрофию (MD), плече-лопаточно-лицевую миопатию (FSHD), дистрофию Лейдена (LGMD), мышечную дистрофию Беккера, окулофарингеальную мышечную дистрофию, мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса или дистальную мышечную дистрофию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может быть вызвано наследственной или спонтанной аутосомно-доминантной мутацией. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть первой или второй РНК может быть кодирована в повторе гена дистрофина, DMPK, CLCN1, CNBP, D4Z4 повтора, DUX4, SMCHD1, DBET, SVIL, GAL3ST2, FRG1, CAPN3, DYSF, LMNA, PABPN1, PYGM, MYOD1, MYH7, HNRNPC, HNRNPA2B1, ACVR1, ASIC2, ATG14, ATP1A1, B3GTNL1, BANF1, BPTF, CASP8AP2, CDX4, CELF2, CHMP7, CKMT1B, CLASP1, CNOT3, COL15A1, CYP3A4, DCAF15, DCN, DLX5, DUSP7, DUX1, DUX5,

EMILIN1, EPG5, FAM13A, FBX03, FBXL22, FMNL3, FREM2, FRMPD2, GADD45A, GID4, GJD3, GMPR, GNAT1, GOSR1, GPRC6A, HERC1, HGF, HOOK3, HOXC9, HSP40, IRF9, IRX5, ITGA10, ITGA3, ITGA9, KCNC3, KLHL3, KLK6, LARP6, MALT1, MAP3K4, MAPK10, MIR4661, MIR8078, MTSS1, NDUFAF6, NEBL, NKX2, NR2F1, PCID2, PDE10A, PKD1L2, PKHD1, PPP1R12B, PTPRN2, PYY, RABGAP1L, RBCK1, RFX3, RHBDF2, SCRIB, SEMA3B, SETD4, SHFL, SHH, SLC37A4, SLC9A8, SMAD1, SPEF1, SPRED3, ST3GAL6, STAG1, SUPV3L1, TBC1D26, TCEA2, TCF3, TM6SF1, TMEM108, TMEM259, TNFSF4, TNIP1, TRNP1, USH1G, WRNIP1, XIAP, ZNF574 или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, первая или вторая РНК может иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей от SEQ ID NO: 901 до SEQ ID NO: 949, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно основание нуклеотида в сконструированном олигонуклеотиде может быть не комплементарным первой или второй РНК.

[0004] Также в настоящем документе описаны сконструированные олигонуклеотиды или их соли, которые могут содержать полинуклеотидную последовательность от примерно 5 нуклеотидов до примерно 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать: первую область, вторую область, примыкающую к первой области, и третью область, примыкающую ко второй области, где области расположены от 5' до 3' в следующем порядке: первая область, вторая область и третья область; где, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль связаны с последовательностью мРНК, первая область и третья область являются комплементарными последовательности мРНК, и вторая область содержит, по меньшей мере, одно основание, не комплементарное последовательности мРНК. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь свободную энергию Гиббса (ΔG) связывания, по меньшей мере, примерно на 10% ниже, как определено для связывания с последовательностью мРНК при примерно 37 градусах Цельсия и при примерно pH 7,2, по сравнению с ΔG связывания сопоставимого в других отношениях олигонуклеотида, связывающегося с последовательностью мРНК при 37 градусах Цельсия и при примерно pH 7,2, где у сопоставимого в других отношениях олигонуклеотида отсутствует, по меньшей мере, одно основание в сконструированном олигонуклеотиде, которое не комплементарно последовательности мРНК.

[0005] В настоящем документе также описаны сконструированные олигонуклеотиды или их соли, которые могут содержать полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере, приблизительно на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST, где сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью

мРНК вызывают, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом с эквивалентным количеством олигонуклеотида miR-29 или miR-30 или его соли, естественным образом присутствующей в клетке человека; как определено: (а) трансфекцией сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку человека, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекцией олигонуклеотида miR-29 или miR-30 во вторую выделенную клетку человека, содержащую последовательность мРНК, и (с) измерением количества полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке человека и во второй выделенной клетке человека. В некоторых вариантах осуществления, структура и химический состав могут быть оптимизированы для придания стабильности в отношении существующих в природе нуклеаз, превышающей или равной 100X, по сравнению с не модифицированной последовательностью или сопоставимой нкРНК.

[0006] Также в настоящем документе описаны сконструированные олигонуклеотиды-пассажиры или их соли, которые могут содержать полинуклеотидную последовательность, где сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут быть, по меньшей мере, частично комплементарными, по меньшей мере, части сконструированного олигонуклеотида или его соли, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль может иметь длину от примерно 5 до примерно 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут содержать сахар рибозу. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут содержать сахар дезоксирибозу. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из последовательностей SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 или SEQ ID NO: 466, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир может образовывать вторичную структуру, включающую петлю на стержне. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут содержать химически модифицированное основание, химически модифицированный сахар, химически модифицированный остов или фосфатную связь или любую их комбинацию, по отношению к существующему в

природе основанию, сахару, остову или фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления, химическая модификация может быть выбрана из группы, состоящей из: метильной группы, фторной группы, метоксиэтильной группы, этильной группы, гидроксиметильной группы, формильной группы, карбоновой кислоты или ее соли, модифицированного фосфотионатом остова, модифицированного метилфосфонатом остова, модификации amino-алкильной цепи и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль при химической модификации могут иметь формулу: CAP-mNmNmN(N)_kmNmNmN; где CAP может быть выбран из 5'-концевой метильной группы (5'-ОМ-метила) или алкиламиногруппы, такой как аминуглеродная 6 цепь (5'-амино С6); каждый N может независимо представлять собой урацил, гуанин, аденин или цитозин; каждый mN может независимо представлять собой 2'-О-метил-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; и каждый k может быть равен от 12 до 19. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из последовательностей SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 838, SEQ ID NO: 839 или SEQ ID NO: 900, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых вариантах осуществления, сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль могут содержать модификацию сахара. В некоторых вариантах осуществления, модификация сахара может содержать гликозилированное основание. В некоторых вариантах осуществления, структура и химический состав могут быть оптимизированы для придания стабильности в отношении существующих в природе нуклеаз, превышающей или равной 100X, по сравнению с не модифицированной последовательностью или сопоставимой нкРНК.

[0007] Также в настоящем документе описаны конструкции нуклеиновых кислот, которые могут содержать: (a) первую цепь, содержащую сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, и (b) вторую цепь, содержащую сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль, как описано в настоящем документе, с последовательностью, комплементарной, по меньшей мере, часть первой цепи.

[0008] Также в настоящем документе описаны векторы, которые могут содержать сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, или конструкцию нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, вектор может находиться в липосоме, наночастице

или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, вектор может представлять собой вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления, вирусный вектор может представлять собой аденоассоциированный вирусный (AAV) вектор.

[0009] Также в настоящем документе описаны выделенные клетки, которые могут содержать сконструированный олигонуклеотид или соль, как описано в настоящем документе, конструкцию нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, или вектор, как описано в настоящем документе.

[0010] Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, которые могут содержать: (a) сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, конструкцию нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, или вектор, как описано в настоящем документе; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может быть в стандартной дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может быть инкапсулирована. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости.

[0011] В настоящем документе также описаны способы лечения нуждающегося в этом субъекта, которые могут включать: введение субъекту терапевтически эффективного количества: сконструированного олигонуклеотида или его соли, как описано в настоящем документе, конструкции нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, вектора, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, введение может осуществляться внутривенной инъекцией, внутримышечной инъекцией, интратекальной инъекцией, интраорбитальной инъекцией, подкожной инъекцией или любой их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, введение может быть пероральным, ушным, глазным, ректальным или любой их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, способ может дополнительно включать второе введение субъекту второй терапии. В некоторых вариантах осуществления, введение и второе введение могут быть одновременными. В некоторых вариантах осуществления, введение и второе введение могут быть последовательными. В некоторых вариантах осуществления, субъект может страдать или подвергаться риску развития заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может представлять собой рак. В некоторых вариантах осуществления, рак может представлять собой рак головы, рак шеи, рак кожи, рак шейки матки, рак предстательной железы или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может представлять собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления, вирусная инфекция может представлять собой инфекцию SARS-CoV, инфекцию SARS-COV-2, инфекцию MERS-CoV, инфекцию CoV-HKU1, инфекцию HIV или инфекцию HCV. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может представлять собой фиброз. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние может представлять

собой мышечную дистрофию. В некоторых вариантах осуществления, субъект может быть млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающим может быть человек. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта может быть диагностировано заболевание или состояние с помощью диагностического теста. В некоторых вариантах осуществления, диагностический тест может включать процедуру визуализации, анализ крови, анализ патологии ткани, анализ биомаркеров или любую их комбинацию.

[0012] Также в настоящем документе описаны способы, которые могут включать контакт сконструированного олигонуклеотида или его соли, как описано в настоящем документе, конструкции нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, или вектора, как описано в настоящем документе, с выделенной клеткой или выделенной тканью.

[0013] Также в настоящем документе описаны наборы, описанные в настоящем документе, которые могут содержать сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, в контейнере, конструкцию нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, в контейнере, вектор, как описано в настоящем документе, в контейнере, или фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, в контейнере.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0014] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или заявки на патенты, включенные посредством ссылки, противоречат описанию, содержащемуся в описании, считается, что описание превалирует и/или имеет преимущественное значение над любым таким противоречащим материалом.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0015] Новые признаки типовых вариантов осуществления подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ будет получено при обращении к следующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы типовых вариантов осуществления, и прилагаемым чертежам, на которых:

[0016] На **ФИГ. 1А** показаны существующие в природе последовательности направляющих цепей miR-30 и примеры сконструированных членов семейства.

[0017] На **ФИГ. 1В** показаны существующие в природе последовательности пассажирских цепей miR-30 и примеры сконструированных членов семейства.

[0018] На **ФИГ. 2А** показана свободная энергия (ΔG) и гибридизация между существующей в природе последовательностью miR-30a-5p и сайтами-мишенями в 3'UTR транскриптов ITGA6, SERPINE1 и EGFR.

[0019] На **ФИГ. 2В** показана свободная энергия (ΔG) и гибридизация между сконструированным семейством G007-30 (SEQ ID NO: 39), содержащим вставку «G» в положении 13, и сайтами-мишенями ITGA6, SERPINE1 и EGFR.

[0020] На **ФИГ. 2С** показано, что миметик, содержащий ту же вставку «G» в положении 13, что и в G007-30, может демонстрировать улучшенный нокдаун избранных онкогенных мишеней.

[0021] На **ФИГ. 3** показана схематическая визуализация сайтов-мишеней miR-30-5p в MTDH3 'UTR.

[0022] На **ФИГ. 4А** показана противоопухолевая активность миметиков miR-30 в линиях раковых клеток.

[0023] На **ФИГ. 4В** показан нокдаун репортера люциферазы, содержащего сайты-мишени miR-30, имеющие отношение к раку, с его 3'-UTR миметиками miR-30.

[0024] На **ФИГ. 4С** показана противоопухолевая активность нативной miR-30a и типовых сконструированных миметиков в дополнительных клеточных линиях с различным генетическим фоном.

[0025] На **ФИГ. 4D** показана противоопухолевая активность панели сконструированных миметиков miR-30 в дополнительных линиях клеток отмены (раковых клеток?) с различным гистологическим и генетическим фоном.

[0026] На **ФИГ. 5А** показан пример Urea-PAGE, разделяющего маркер нуклеиновой кислоты (M) и образец, содержащий миметик дуплекса, направляющую цепь и деградированные фрагменты ($\leq n-1$).

[0027] На **ФИГ. 5В** показана стабильность дуплекса сконструированных миметиков miR-30 миРНК в сыворотке человека.

[0028] На **ФИГ. 6А** показана структура сконструированных миметиков дуплексов с последовательностью пассажирских цепей и химическими модификациями, которые изменяют структуру миметика.

[0029] На **ФИГ. 6В** показана типовая стабильность дуплекса сконструированных миметиков miR-30 миРНК в сыворотке человека.

[0030] На **ФИГ. 7А** показан пример структуры сконструированных миметиков дуплексов с последовательностью пассажирских цепей и химическими модификациями, которые изменяют структуру миметика.

[0031] На **ФИГ. 7В** показана противоопухолевая активность типовых сконструированных миметиков miR-30 в линиях раковых клеток.

[0032] На **ФИГ. 7С** показан нокдаун репортера люциферазы сконструированными миметиками miR-30 с различной структурой, но идентичными направляющими цепями.

[0033] На **ФИГ. 8А** показана структура двух затупляющих модификаций, которые могут быть сделаны на 5'-конце направляющей цепи. На **ФИГ. 8В** показана притупленная противоопухолевая активность миметиков с 5'-модифицированными направляющими цепями.

[0034] На **ФИГ. 9А** показана структура типовых сконструированных миметиков

дуплексов miR-30.

[0035] На **ФИГ. 9В** показан противоопухолевая активность типовых сконструированных миметиков miR-30 в линиях раковых клеток.

[0036] На **ФИГ. 9С** показан нокдаун репортера люциферазы типовыми сконструированными миметиками miR-30 с различной структурой, но идентичными направляющими цепями.

[0037] На **ФИГ. 10А** показана улучшенная противораковая активность и сайленсинг типового сконструированного миметика M30-043. На **ФИГ. 10В** показан нокдаун активности люциферазы типовым сконструированным миметиком M30-043.

[0038] На **ФИГ. 11А** показано снижение продуцирования врожденного TNF α после воздействия на РВМС сконструированных миметиков miR-30.

[0039] На **ФИГ. 11В** показано снижение продуцирования врожденного IFN α после воздействия на РВМС сконструированных миметиков miR-30.

[0040] На **ФИГ. 12А** показано продуцирование линий раковых клеток, резистентных к цисплатину.

[0041] На **ФИГ. 12В** показано сохранение сконструированной активности миметика miR-30 в резистентных к цисплатину линиях раковых клеток.

[0042] На **ФИГ. 12С** показана ресенсибилизация клеточных линий, резистентных к цисплатину, обработкой сконструированным миметиком miR-30.

[0043] На **ФИГ. 12D** показана сенсibilизация линий раковых клеток к ингибитору EGFR цетуксимабу обработкой сконструированным миметиком miR-30.

[0044] На **ФИГ. 13А** показаны изображения противоопухолевой активности люциферазы в ортотопических опухолях HNSCC с помощью сконструированных миметиков miR-30. На **ФИГ. 13В** показана количественная оценка активности люциферазы в ортотопических опухолях HNSCC с помощью сконструированных миметиков miR-30.

[0045] На **ФИГ. 13С** показана противоопухолевая активность сконструированного миметика miR-30, M30-040, в модели подкожного введения HNSCC на мышах.

[0046] На **ФИГ. 14А** показаны изображения противоопухолевой активности люциферазы в ортотопических опухолях HNSCC с помощью сконструированного миметика miR-30, M30-048, при местном лечении. На **ФИГ. 14В** показана количественная оценка активности люциферазы в ортотопических опухолях HNSCC с помощью сконструированного миметика miR-30, M30-048, при местном лечении.

[0047] На **ФИГ. 15** показаны последовательности направляющих цепей существующей в природе miR-29 и примеры сконструированных членов семейства.

[0048] На **ФИГ. 16** показана химическая визуализация гена клетки-хозяина человека TET-1 и улучшенное прогнозируемое связывания сконструированных миметиков miR-29.

[0049] На **ФИГ. 17** показано, что сконструированные миметики miR-29 могут иметь эквивалентную или большую активность нокдауна по сравнению с нативной miR-

29b в клеточной линии люциферазы.

[0050] На **ФИГ. 18А** показаны последовательность и структура нативного дуплекса miR-29b-1 и сконструированных миметиков miR-29.

[0051] На **ФИГ. 18В** показана дуплексная стабильность нативных и сконструированных миметиков миРНК miR-29 в сыворотке крови человека.

[0052] На **ФИГ. 19А** показана последовательность и структура типовых сконструированных миметиков miR-29.

[0053] На **ФИГ. 19В** показана стабильность дуплекса типовых сконструированных миметиков миРНК miR-29 в сыворотке человека.

[0054] На **ФИГ. 20А** показаны последовательность и структура нативного дуплекса miR-29a и образцов сконструированных миметиков miR-29a.

[0055] На **ФИГ. 20В** показана последовательность и структура нативного дуплекса miR-29b и примеров сконструированных миметиков miR-29b.

[0056] На **ФИГ. 20С** показано улучшение активности нокдауна люциферазы типовыми сконструированными миметиками miR-29a и miR-29b.

[0057] На **ФИГ. 21** показаны сконструированные миметики miR-29, демонстрирующие сниженную стимуляцию врожденного иммунитета.

[0058] На **ФИГ. 22А** представлена схематическая визуализация нативной и сконструированной направляющих цепей miR-29-3p, связывающихся с РНК NEF HIV-1.

[0059] На **ФИГ. 22В** показано ингибирование репликации HIV-1 типовыми сконструированными миметиками miR-29.

[0060] На **ФИГ. 23** показан улучшенный нокдаун мРНК хозяина, релевантных HIV-1, сконструированными миметиками miR-29.

[0061] На **ФИГ. 24А** показана рассчитанная свободная энергия связывания со спрогнозированными сайтами-мишенями в геноме вируса SARS-CoV существующими в природе и сконструированными направляющими цепями miR-29-3p.

[0062] На **ФИГ. 24В** показана рассчитанная свободная энергия связывания со спрогнозированными сайтами-мишенями в геноме вируса SARS-CoV существующими в природе и сконструированными направляющими цепями miR-30-5p.

[0063] На **ФИГ. 25А** показана рассчитанная свободная энергия связывания со спрогнозированными сайтами-мишенями в геноме вируса SARS-CoV-2 существующими в природе и сконструированными направляющими цепями miR-29-3p.

[0064] На **ФИГ. 25В** показана рассчитанная свободная энергия связывания со спрогнозированными сайтами-мишенями в геноме вируса SARS-CoV-2 существующими в природе и сконструированными направляющими цепями miR-30-5p.

[0065] На **ФИГ. 25С** показано ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 типовыми сконструированными миметиками miR-29 и miR-30.

[0066] На **ФИГ. 26** показана рассчитанная свободная энергия связывания со спрогнозированными сайтами-мишенями в геноме вируса HCV-1 существующими в природе и сконструированными направляющими цепями miR-29-3p.

[0067] На **ФИГ. 27** показана клеточная активность противоракового сконструированного искусственного миметика миРНК, ENG-miR-1, в нормальных и раковых клеточных линиях.

[0068] На **ФИГ. 28** показан одновременный нокдаун транскриптов РНК DUX4 и DBET в миобластах пациентов с FSHD с мультитаргетными ASO.

[0069] На **ФИГ. 29** представлена диаграмма, показывающая способ и систему, описанные в данном документе.

[0070] На **ФИГ. 30** показана компьютерная система управления, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована для осуществления способов, предложенных в настоящем документе.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0071] Любые последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот, перечисленные в настоящем документе или в прилагаемом перечне последовательностей, показаны с использованием стандартных буквенных сокращений для нуклеотидных оснований и аминокислот, как определено в 37 C.F.R. 1.822.

[0072] SEQ ID NO: 1-37 представляют собой нуклеотидные последовательности типовых зрелых миРНК.

[0073] SEQ ID NO: 38-45, 52-89 и 624-825 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-30.

[0074] SEQ ID NO: 46-51, 90-99 и 900 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности пассажирской цепи miR-30.

[0075] SEQ ID NO: 100-154, 620 и 835-837 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-29.

[0076] SEQ ID NO: 155-183 и 838-839 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности пассажирской цепи miR-29.

[0077] SEQ ID NO: 184-201 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-26.

[0078] SEQ ID NO: 202-204 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности пассажирской цепи miR-26.

[0079] SEQ ID NO: 205-222 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-27.

[0080] SEQ ID NO: 223-224 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности пассажирской цепи miR-27.

[0081] SEQ ID NO: 225-233 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-101.

[0082] SEQ ID NO: 234 представляет собой модифицированную нуклеотидную последовательность пассажирской цепи miR-101.

[0083] SEQ ID NO: 235-243 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-145.

[0084] SEQ ID NO: 244 представляет собой модифицированную нуклеотидную

последовательность пассажирской цепи miR-145.

[0085] SEQ ID NO: 245-443 и 840-899 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-205.

[0086] SEQ ID NO: 444 представляет собой модифицированную нуклеотидную последовательность пассажирской цепи miR-205.

[0087] SEQ ID NO: 445-453 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-338.

[0088] SEQ ID NO: 454 представляет собой модифицированную нуклеотидную последовательность пассажирской цепи miR-338.

[0089] SEQ ID NO: 455-463 представляют собой модифицированные нуклеотидные последовательности направляющей цепи miR-375.

[0090] SEQ ID NO: 464 представляет собой модифицированную нуклеотидную последовательность пассажирской цепи miR-375.

[0091] SEQ ID NO: 465 представляет собой сконструированную нуклеотидную последовательность направляющей цепи.

[0092] SEQ ID NO: 466 представляет собой сконструированную нуклеотидную последовательность пассажирской цепи.

[0093] SEQ ID NO: 901-949 представляют собой антисмысловые нуклеотидные последовательности.

[0094] SEQ ID NO: 467-619, 621-623, 826-834, 950-1120 представляют собой последовательности нуклеотидов-мишеней.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0095] Если не указано иное, открытые термины, например, «содержит», «содержащий», «включает», «включающий» и подобные означают содержащий.

[0096] Формы единственного числа «a», «an» и «the» используются в настоящем документе для включения ссылок во множественном числе, если контекст явно не требует иного. Соответственно, если не указано иное, численные параметры, указанные в настоящей заявке, являются приближенными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить.

[0097] Используемый в настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» может означать «в пределах приемлемого диапазона погрешности» для конкретного значения, определенного специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение измеряется или определяется, *например*, ограничения системы измерения. Например, «примерно» может означать плюс или минус 10% в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «примерно» может означать диапазон плюс или минус 20%, плюс или минус 10%, плюс или минус 5% или плюс или минус 1% от заданного значения. Альтернативно, особенно в отношении биологических систем или процессов, этот термин может означать величину в пределах порядка, в пределах 5-кратной или в пределах 2-кратной величины. Если в заявке и

формуле изобретения описаны конкретные значения, если не указано иное, следует исходить из того, что термин «примерно» означает в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения. Кроме того, если предусмотрены диапазоны и/или поддиапазоны значений, диапазоны и/или поддиапазоны могут включать в себя конечные точки диапазонов и/или поддиапазонов.

[0098] Используемый в настоящем документе термин «по существу» может относиться к значению, приближающемуся к 100% от заданного значения. В некоторых случаях, термин может относиться к количеству, которое может составлять, по меньшей мере, примерно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9%, или 99,99% от общей суммы. В некоторых случаях, термин может относиться к количеству, которое может составлять примерно 100% от общей суммы.

[0099] Термин «гомология» может относиться к % идентичности последовательности с эталонной последовательностью. С практической точки зрения, если какая-либо конкретная последовательность может быть, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой последовательности, описанной в настоящем документе (которая может соответствовать конкретной последовательности нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем документе), такая конкретная полипептидная последовательность может быть определена обычным образом с использованием известных компьютерных программ, таких как программа Bestfit (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711). При использовании Bestfit или любой другой программы выравнивания последовательностей для определения того, является ли конкретная последовательность, например, на 95% идентичной эталонной последовательности, параметры могут быть установлены таким образом, что доля идентичности рассчитывается по всей длине эталонной последовательности, и что допускаются гэпы в гомологии до 5% от общей эталонной последовательности.

[00100] Например, в конкретном варианте осуществления, идентичность между эталонной последовательностью (запрашиваемой последовательностью, т.е. последовательностью, описанной в настоящем документе) и рассматриваемой последовательностью, также называемая глобальным выравниванием последовательностей, может быть определена с использованием компьютерной программы FASTDB на основе алгоритм Brutlag et al. (Comp. App. Biosci. 6:237-245 (1990)). В некоторых случаях, параметры для конкретного варианта осуществления, в котором идентичность истолковывается узко, используемые в выравнивании аминокислот FASTDB, могут включать: Схема оценки=РАМ (доля принятых мутаций) 0, k-tuple=2, Штраф за ошибочное спаривание=1, Штраф за соединение=20, Длина группы рандомизации=0, Пороговая оценка=1, Размер окна=длина последовательности, Штраф за гэп=5, Штраф за размер гэпа=0,05, Размер окна=500 или длина исследуемой последовательности, в зависимости от того, что короче. В соответствии с этим вариантом

осуществления, если рассматриваемая последовательность короче запрашиваемой последовательности из-за N- или C-концевых делеций, а не из-за внутренних делеций, можно выполнить ручную коррекцию результатов, чтобы принять во внимание тот факт, что программа FASTDB не учитывает N- и C-концевые усечения рассматриваемой последовательности при расчете глобальной доли идентичности. Для последовательностей субъекта, усеченных на N- и C-концах относительно запрашиваемой последовательности, доля идентичности может быть скорректирована путем вычисления количества остатков запрашиваемой последовательности, которые являются латеральными по отношению к N- и C-концу рассматриваемой последовательности, которые не спарены/выровнены с соответствующим остатком субъекта, в долях от общего числа оснований запрашиваемой последовательности. Определение того, является ли остаток спаренным/выровненным, можно определить по результатам выравнивания последовательности FASTDB. Затем эту долю можно вычесть из доли идентичности, рассчитанной программой FASTDB с использованием указанных параметров, чтобы получить окончательную долю идентичности. Эта окончательная оценка доли идентичности может использоваться для целей этого варианта осуществления. В некоторых случаях, только остатки на N- и C-концах рассматриваемой последовательности, которые ошибочно спарены/не выровнены с запрашиваемой последовательностью, учитываются для ручной корректировки показателя доли идентичности. То есть, для этой ручной коррекции учитываются только положения запрашиваемых остатков за пределами самых дальних N- и C-концевых остатков рассматриваемой последовательности. Например, рассматриваемая последовательность из 90 остатков может быть выровнена с запрашиваемой последовательностью из 100 остатков для определения доли идентичности. Делеция происходит на N-конце рассматриваемой последовательности, и поэтому выравнивание FASTDB не показывает спаривание/выравнивание первых 10 остатков на N-конце. 10 неспаренных остатков представляют 10% последовательности (количество ошибочно спаренных остатков на N- и C-концах/общее количество остатков в запрашиваемой последовательности), поэтому 10% вычитается из показателя доли идентичности, рассчитанного программой FASTDB. Если оставшиеся 90 остатков полностью совпадают, конечная доля идентичности составит 90%. В другом примере, рассматриваемая последовательность из 90 остатков сравнивается с запрашиваемой последовательностью из 100 остатков. На этот раз, делеции являются внутренними делециями, поэтому на N- или C-концах рассматриваемой последовательности нет остатков, которые ошибочно спарены/не выровнены с запрашиваемой. В этом случае, доля идентичности, рассчитанная FASTDB, не корректируется вручную. Опять же, вручную корректируются только положения остатков за пределами N- и C-концевых концов рассматриваемой последовательности, как показано в выравнивании FASTDB, которые ошибочно спарены/не выровнены с запрашиваемой последовательностью.

[00101] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль

могут иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой SEQ ID NO, как описано в настоящем документе. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичность последовательности, по меньшей мере, до 10 последовательных оснований олигонуклеотида любой из SEQ ID NO, как описано в настоящем документе.

Таблица 1 - Природные миРНК человека

миРНК олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
miR-30a-5p	UGUAAACAUCCUCGACUGGAAG	1
miR-30b-5p	UGUAAACAUCCUACACUCAGCU	2
miR-30c-5p	UGUAAACAUCCUACACUCUCAGC	3
miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCGACUGGAAG	4
miR-30e-5p	UGUAAACAUCCUUGACUGGAAG	5
miR-30a-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGC	6
miR-30b-3p	CUGGGAGGUGGAUGUUUACUUC	7
miR-30c-1-3p	CUGGGAGAGGGUUGUUUACUCC	8
miR-30c-2-3p	CUGGGAGAAGGCUGUUUACUCU	9
miR-30d-3p	CUUUCAGUCAGAUGUUUGCUGC	10
miR-30e-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	11
miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	12
miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	13
miR-29c-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCGGUUA	14
miR-29a-5p	ACUGAUUUCUUUUGGUGUUCAG	15
miR-29b-1-5p	GCUGGUUUCAU AUGGUGGUUAGA	16
miR-29b-2-5p	CUGGUUUCACAUGGUGGCUUAG	17
miR-29c-5p	UGACCGAUUUCUCCUGGUGUUC	18
miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	19
miR-26b-5p	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	20
miR-26a-1-3p	CCUAUUCUUGGUUACUUGCACG	21
miR-26a-2-3p	CCUAUUCUUGAUUACUUGUUUC	22
miR-26b-3p	CCUGUUCUCCAUUACUUGGCUC	23
miR-27a-5p	AGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCA	24
miR-27b-5p	AGAGCUUAGCUGAUUGGUGAAC	25
miR-27a-3p	UUCACAGUGGCUAAGUCCGC	26
miR-27b-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	27
miR-101-3p	UACAGUACUGUGAU AACUGAA	28
miR-101-5p	CAGUUAUCACAGUGCUGAUGCU	29
miR-145-5p	GUCCAGUUUCCCAGGAAUCCCU	30
miR-145-3p	GGAUUCCUGGAAAUACUGUUCU	31
miR-205-5p	UCCUUCAUCCACCGGAGUCUG	32
miR-205-3p	GAUUUCAGUGGAGUGAAGUUC	33
miR-338-3p	UCCAGCAUCAGUGAUUUUGUUG	34
miR-338-5p	AACAAUAUCCUGGUGCUGAGUG	35
miR-375-3p	UUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGA	36
miR-375-5p	GCGACGAGCCCCUCGCACAAACC	37

Таблица 2 - композиция миметика существующей в природе миРНК

Название миРНК	Направляющая цепь	Пассажирская цепь
-----------------------	--------------------------	--------------------------

Название миРНК	Направляющая цепь	Пассажирская цепь
miR-30a	miR-30a-5p (SEQ ID NO. 1)	miR-30a-3p (SEQ ID NO. 6)
miR-30b	miR-30b-5p (SEQ ID NO. 2)	miR-30b-3p (SEQ ID NO. 7)
miR-30c-1	miR-30c-5p (SEQ ID NO. 3)	miR-30c-1-3p (SEQ ID NO. 8)
miR-30c-2	miR-30c-5p (SEQ ID NO. 3)	miR-30c-2-3p (SEQ ID NO. 9)
miR-30d	miR-30d-5p (SEQ ID NO. 4)	miR-30d-3p (SEQ ID NO. 10)
miR-30e	miR-30e-5p (SEQ ID NO. 5)	miR-30e-3p (SEQ ID NO. 11)
miR-29a	miR-29a-3p (SEQ ID NO. 12)	miR-29a-5p (SEQ ID NO. 15)
miR-29b-1	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	miR-29b-1-5p (SEQ ID NO. 16)
miR-29b-2	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	miR-29b-2-5p (SEQ ID NO. 17)
miR-29c	miR-29c-3p (SEQ ID NO. 14)	miR-29c-5p (SEQ ID NO. 18)
miR-26a-1	miR-26a-5p (SEQ ID NO. 19)	miR-26a-1-3p (SEQ ID NO. 21)
miR-26a-2	miR-26a-5p (SEQ ID NO. 19)	miR-26a-2-3p (SEQ ID NO. 22)
miR-26b	miR-26b-5p (SEQ ID NO. 20)	miR-26b-3p (SEQ ID NO. 23)
miR-27a	miR-27a-5p (SEQ ID NO. 24)	miR-27a-3p (SEQ ID NO. 26)
miR-27b	miR-27b-5p (SEQ ID NO. 25)	miR-27b-3p (SEQ ID NO. 27)
miR-101	miR-101-3p (SEQ ID NO. 28)	miR-101-5p (SEQ ID NO. 29)
miR-145	miR-145-5p (SEQ ID NO. 30)	miR-145-3p (SEQ ID NO. 31)
miR-205	miR-205-5p (SEQ ID NO. 32)	miR-205-3p (SEQ ID NO. 33)
miR-338	miR-338-3p (SEQ ID NO. 34)	miR-338-5p (SEQ ID NO. 35)
miR-375	miR-375-3p (SEQ ID NO. 36)	miR-375-5p (SEQ ID NO. 37)

Таблица 3 - Сконструированные миРНК

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G006-30	UGUAAACAUCCUGCGACUGGAA	38
G007-30	UGUAAACAUCCUGCGACUGGAAG	39
G061-30	UGUAAACAUCCCGCGACUGGAAG	40
G062-30	UGUAAACAUCCUGUGACUGGAAG	41
G063-30	UGUAAACAUCCCGUGACUGGAAG	42
G064-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCAGC	43
G065-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCAG	44
G066-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCA	45
G075-30	UGUAAACAUCCUGACACUCAGCU	624
G076-30	UGUAAACAUCCCGUGACAGGAAG	625
G077-30	UGUAAACAUCCUGCGACUAGGAA	626
G078-30	UGUAAACAUCCUGCGACUGGUA	627
G079-30	UGUAAACAUCCUGACUGGAAG	628
G080-30	UGUAAACAUCCUCGACUCAGCU	629
G081-30	UGUAAACAUCCUCGACUCUCAGC	630
G082-30	UGUAAACAUCCUUCACUCAGCU	631
G083-30	UGUAAACAUCCUUCACUCUCAGC	632
G084-30	UGUAAACAUCCACACUCAGCU	633
G085-30	UGUAAACAUCCACACUCUCAGC	634
G086-30	UGUAAACAUCCUCACUCAGCU	635
G087-30	UGUAAACAUCCUCACUCUCAGC	636
G088-30	UGUAAACAUCCUGCGACUCAGCU	637
G089-30	UGUAAACAUCCUCGACAGGAAG	638
G090-30	UGUAAACAUCCUGCGACAGGAAG	639
G091-30	UGUAAACAUCCUCGACAUGGAAG	640
G092-30	UGUAAACAUCCUCGAACUGGAAG	641

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G093-30	UGUAAACAUCCUGCGAACUGGAA	642
G094-30	UGUAAACAUCCCUGACAGGAAG	643
P001-30	CCAGUCGAGGAUGUUUACA	46
P002-30	CCAGUCGCAGGAUGUUUACA	47
P003-30	UCCAGUCGAGGAUGUUUACA	48
P004-30	UCCAGUCGCAGGAUGUUUACA	49
P005-30	UCCAGUCGGAUGUUUACA	50
P125-30	UUCAGUCGGAUGUUUGCAGC	51
G008-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGfCmGfAmCfUmGfGmAdA ymG	52
G009-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGfCmGfAmCfUmGfGmAfAy mG	53
G010-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGsfCmGfAmCfUmGfGmAsf AsmG	54
G011-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUmGGAAG	55
G012-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGyfCmGfAmCfUmGfGmAsf AsmG	56
G014-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUsmGfCmGfAmCfUmGfGmAsf AsmG	57
G025-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUsmGsfCmGfAmCfUmGfGmAsf AsmG	58
G026-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUymGfCmGfAmCfUmGfGmAsf AsmG	59
G027-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUGGfAymA	60
G028-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUGGsfAsmA	61
G029-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGAfAymG	62
G030-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGfAymA	63
G031-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGsfAsmA	64
G032-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGfCmGfAmCfUmGfGmAsfA smG	65
G033-30	UGUAAACAUCmCmUmGsmCmGmAmCmUmGGAsfAsmA	644
G034-30	UGUAAACAUCmCmUmGymCmGmAmCmUmGGAsfAsmA	66
G035-30	mUsmGUAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGAsfAsmG	67
G038-30	UGUAAACAUCmCmUsmGmCmGmAmCmUmGGsfAsmA	645
G039-30	fUmGfUAAACAfUmCfCmUfCmGfAmCfUmGfGmAsfAsmG	68
G042-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUfCmGfAmCfUmGfGmAsfAsm G	69
G056-30	UGUAAACAUCmCmUsmGsmCmGmAmCmUmGGsfAsmA	70
G057-30	UGUAAACAUCmCmUymGmCmGmAmCmUmGGsfAsmA	71
G058-30	UGUAAACAUFmCfUmGfCmGfAmCfUGGsfAsmA	72
G059-30	UGUAAACAUmCfCmUfGmCfGmAfCmUGGsfAsmA	73
G060-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUGGsfAsmA	74
G067-30	UGUAAACAUCmCmUmsGmCmGmAmCmUmGGsfAsmA	75
G068-30	UGUAAACAUCmCmUmGmsCmGmAmCmUmGGAsfAsmA	76
G069-30	UGUAAACAUCmCmUmAmCmAmCmUmCAGsfCsmU	77
G070-30	UGUAAACAUCmCmCmCmGmAmCmUmGGAsfAsmG	78
G071-30	UGUAAACAUCmCmCmGmCmGmAmCmUmGGAsfAsmG	79
G072-30	mUsmGUAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGmAsfAsmG	80
G073-30	mUsmGUAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUGGmAsfAsmG	81

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G074-30	mUsmGsmUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGmAsfAsmG	82
G095-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCmAmGGApfApmG	646
G096-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCmAGGApfApmG	647
G097-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCAGGApfApmG	648
G098-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCmAmGGApfApmG	649
G099-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCmAGGApfApmG	650
G100-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCAGGApfApmG	651
G101-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCmAmGGApfApmG	652
G102-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCmAGGApfApmG	653
G103-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCAGGApfApmG	654
G104-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmAmCmUGGpfApmA	655
G105-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmAmCUGGpfApmA	656
G106-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmACUGGpfApmA	657
G107-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmAmCmUGGpfApmA	658
G108-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmAmCUGGpfApmA	659
G109-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmACUGGpfApmA	660
G110-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmAmCmUGGpfApmA	661
G111-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmAmCUGGpfApmA	662
G112-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmACUGGpfApmA	663
G113-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmAmCmUmGGApfApmG	664
G114-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmAmCmUGGApfApmG	665
G115-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmAmCUGGApfApmG	666
G116-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmAmCmUmGGApfApmG	667
G117-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmAmCmUGGApfApmG	668
G118-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmAmCUGGApfApmG	669
G119-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmAmCmUmGGApfApmG	670
G120-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmAmCmUGGApfApmG	671
G121-30	fUmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUfCmGfAmCfUmGfGmAdAymG	83
G122-30	fUmGfUAAACAfUmCfCmUfCGACUGfGmAsfAsmG	84
G123-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmAmCUGGApfApmG	672
G124-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmAmUmGGApfApmG	673
G125-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmAmUGGApfApmG	674
G126-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmAUGGApfApmG	675
G127-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmAmUmGGApfApmG	676
G128-30	OMe-dTmGfUmAfAmAfCmAfUmCfCmUmGfCmGfAmCfUmGfGmAsfAsmG	85
G129-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUmGGAsfAsmG	86
G130-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGAAG	87
G131-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmAmUGGApfApmG	677
G132-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGAsfAsmG	88
G133-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGAA	89
G134-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmAUGGApfApmG	678
G135-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCmAmUmGGApfApmG	679
G136-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCmAmUGGApfApmG	680
G137-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCmAUGGApfApmG	681
G138-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmAmGGApfApmG	682
G139-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmAGGApfApmG	683

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G140-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCAGGApfApmG	684
G141-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmAmGGApfApmG	685
G142-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmAGGApfApmG	686
G143-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCAGGApfApmG	687
G144-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmAmGGApfApmG	688
G145-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmAGGApfApmG	689
G146-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCAGGApfApmG	690
G147-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmAmGGApfApmG	691
G148-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmAGGApfApmG	692
G149-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCAGGApfApmG	693
G150-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmAmGGApfApmG	694
G151-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmAGGApfApmG	695
G152-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCAGGApfApmG	696
G153-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCmAmGGApfApmG	697
G154-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCmAGGApfApmG	698
G155-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCAGGApfApmG	699
G156-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	700
G157-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	701
G158-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCUCAGpfCpmU	702
G159-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	703
G160-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	704
G161-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCUCAGpfCpmU	705
G162-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	706
G163-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	707
G164-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCUCAGpfCpmU	708
G165-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	709
G166-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	710
G167-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	711
G168-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	712
G169-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	713
G170-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	714
G171-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	715
G172-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	716
G173-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	717
G174-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	718
G175-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	719
G176-30	UGUAAACAUCmCmCmUmCmAmCUCAGpfCpmU	720
G177-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	721
G178-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	722
G179-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmCmAmCUCAGpfCpmU	723
G180-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	724
G181-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	725
G182-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmCmAmCUCAGpfCpmU	726
G183-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	727
G184-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCmUmCUCApfGpmC	728
G185-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCmUCUCApfGpmC	729
G186-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	730
G187-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCUCApfGpmC	731

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G188-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUCUCApfGpmC	732
G189-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	733
G190-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCUCApfGpmC	734
G191-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUCUCApfGpmC	735
G192-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	736
G193-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	737
G194-30	UGUAAACAUCmCmCmAmCmAmCUCAGpfCpmU	738
G195-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	739
G196-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	740
G197-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCUCAGpfCpmU	741
G198-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	742
G199-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	743
G200-30	UGUAAACAUmCmCmCmAmCmAmCUCAGpfCpmU	744
G201-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	745
G202-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	746
G203-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	747
G204-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	748
G205-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	749
G206-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	750
G207-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCmUCApfGpmC	751
G208-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCUCApfGpmC	752
G209-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUCUCApfGpmC	753
G210-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	754
G211-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	755
G212-30	UGUAAACAUCmCmUmUmCmAmCUCAGpfCpmU	756
G213-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	757
G214-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	758
G215-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCUCAGpfCpmU	759
G216-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUmCAGpfCpmU	760
G217-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCmUCAGpfCpmU	761
G218-30	UGUAAACAUmCmCmUmUmCmAmCUCAGpfCpmU	762
G219-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUmCmUCApfGpmC	763
G220-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUmCUCApfGpmC	764
G221-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUCUCApfGpmC	765
G222-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCmUCApfGpmC	766
G223-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCUCApfGpmC	767
G224-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUCUCApfGpmC	768
G225-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCmUCApfGpmC	769
G226-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCUCApfGpmC	770
G227-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUCUCApfGpmC	771
G228-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	772
G229-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	773
G230-30	UGUAAACAUCmCmUmCmGmAmCUCAGpfCpmU	774
G231-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	775
G232-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	776
G233-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCUCAGpfCpmU	777
G234-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUmCAGpfCpmU	778
G235-30	UGUAAACAUmCmCmUmCmGmAmCmUCAGpfCpmU	779

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G236-30	UGUAAACAmUmCmCmUmCmGmAmCUCAGpfCpmU	780
G237-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCmUmGGApfApmG	781
G238-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCmUGGApfApmG	782
G239-30	UGUAAACAUCmCmCmUmGmAmCUGGApfApmG	783
G240-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCmUmGGApfApmG	784
G241-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCmUGGApfApmG	785
G242-30	UGUAAACAUmCmCmCmUmGmAmCUGGApfApmG	786
G243-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCmUmGGApfApmG	787
G244-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCmUGGApfApmG	788
G245-30	UGUAAACAmUmCmCmCmUmGmAmCUGGApfApmG	789
G246-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGUpfApmA	790
G247-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUGGUpfApmA	791
G248-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCUGGUpfApmA	792
G249-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGUpfApmA	793
G250-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUGGUpfApmA	794
G251-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCUGGUpfApmA	795
G252-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmGGUpfApmA	796
G253-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUGGUpfApmA	797
G254-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCUGGUpfApmA	798
G255-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUmAGGpfApmA	799
G256-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCmUAGGpfApmA	800
G257-30	UGUAAACAUCmCmUmGmCmGmAmCUAGGpfApmA	801
G258-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmAGGpfApmA	802
G259-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCmUAGGpfApmA	803
G260-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmCmGmAmCUAGGpfApmA	804
G261-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUmAGGpfApmA	805
G262-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCmUAGGpfApmA	806
G263-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmCmGmAmCUAGGpfApmA	807
G264-30	UGUAAACAUCmCmCmGmUmGmAmCmAmGGApfApmG	808
G265-30	UGUAAACAUCmCmCmGmUmGmAmCmAGGApfApmG	809
G266-30	UGUAAACAUCmCmCmGmUmGmAmCAGGApfApmG	810
G267-30	UGUAAACAUmCmCmCmGmUmGmAmCmAmGGApfApmG	811
G268-30	UGUAAACAUmCmCmCmGmUmGmAmCmAGGApfApmG	812
G269-30	UGUAAACAUmCmCmCmGmUmGmAmCAGGApfApmG	813
G270-30	UGUAAACAmUmCmCmCmGmUmGmAmCmAmGGApfApmG	814
G271-30	UGUAAACAmUmCmCmCmGmUmGmAmCmAGGApfApmG	815
G272-30	UGUAAACAmUmCmCmCmGmUmGmAmCAGGApfApmG	816
G273-30	UGUAAACAUCmCmUmGmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	817
G274-30	UGUAAACAUCmCmUmGmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	818
G275-30	UGUAAACAUCmCmUmGmAmCmAmCUCAGpfCpmU	819
G276-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	820
G277-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	821
G278-30	UGUAAACAUmCmCmUmGmAmCmAmCUCAGpfCpmU	822
G279-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmAmCmAmCmUmCAGpfCpmU	823
G280-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmAmCmAmCmUCAGpfCpmU	824
G281-30	UGUAAACAmUmCmCmUmGmAmCmAmCUCAGpfCpmU	825
P008-30	АМИНО C6-mCmUmGGGAGGUGGAUGUUUACmUmUmC	90
P009-30	АМИНО C6-mCmUmUUCAGUCAGAUGUUUGCmUmGmC	91

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
P010-30	Амино C6-mUsmCsmCAGUCmGmAGGAUGUUUmAsmCsmA	92
P011-30	Амино C6-mUsmCsmCAGUmCmGmAmGGAUGUUUmAsmCsmA	93
P013-30	Амино C6-mUsmCsmCAGUmCmGmAmGmGmAmUmGmUmUmUmAsmCsmA	94
P014-30	Амино C6-mUmCmCAGUCGGAUGUUUmAmCmA	95
P015-30	Амино C6-mUsmCsmCAGUmCfGmAmGGAUGUUUmAsmCsmA	900
P123-30	Амино C6-mUmCmCAGUCGAGGAUGUUUmAmCmA	96
P126-30	Амино C6-mUmCmCAGUCGCAGGAUGUUUmAmCmA	97
P128-30	Амино C6-mCmCmAGUCGAGGAUGUUUmAmCmA	98
P131-30	Амино C6-mCmCmAGUCGCAGGAUGUUUmAmCmA	99
G001-29	UAGCACCAUCUGAAAGCAGUGUU	100
G002-29	UAGCACCAUCUGAAAUCAGUGU	101
G003-29	UAGCACCAUCUGAAAUCAGUGUU	102
G004-29	UAGCACCAUUUGAAGUCAGUGUU	103
G005-29	UAGCACCAUUUGAAGGUCAGUGU	104
G006-29	UAGCACCAUCUGAAGUCAGUGUU	105
G007-29	UAGCACCAUCUGAAGGUCAGUGU	106
G008-29	UAGCACCAUCUGAAGGCAGUGU	107
G013-29	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGU	108
G019-29	UAGCACCAUCUGAAGGCAGUGUU	109
G020-29	UAGCACCAUCUGAAGGUCAGUGUU	110
G021-29	UAGCACCAUUUGAAAGCAGUGU	111
G022-29	UAGCACCAUUUGAAAGCAGUGUU	112
G023-29	UAGCACCAUUUGAAAGUCAGU	113
G024-29	UAGCACCAUUUGAAAGUCAGUGU	114
G025-29	UAGCACCAUUUGAAGGCAGUGU	115
G026-29	UAGCACCAUUUGAAGGUCAGUG	116
G027-29	UAGCACCAUUUGAAGGUCAGUGUU	117
G028-29	UAGCACCAUUUGAAGUCAGUGU	118
G029-29	UAGCACCAUUUGAAAGUCAGUGUU	119
G030-29	UAGCACCAUUUGAAAGUCAGUG	120
G031-29	UAGCACCAUUUGAAGGCAGUGUU	121
G032-29	UAGCACCAUCUGAAGGUCAGUG	122
G033-29	UAGCACCAUCUGAAGGUCAGU	123
G034-29	UAGCACCAUCUGAAGUCAGUGU	124
G035-29	UAGCACCAUCUGAAAGCAGUGU	125
G036-29	UAGCACCAUCUGAAAGCAGUG	126
P001-29	ACUGAUUUCUUUUGGUGUUAG	155
P002-29	ACCGAUUUCUUUUGGUGUUA	156
P003-29	ACCGAUUUCAGAUGGUGUUA	157
P010-29	CGCUGGUUUCAUAUGGUGUUAGA	158
P015-29	GCUGGUUUCAUAUGGUGGUUUA	159
P016-29	GCUGGUUUCAGAUGGUGGUUUA	160
P017-29	GCUGGUUUCAGAUGGUGUUA	161
P018-29	ACUGAUUUCAGAUGGUGUUA	162
P019-29	CACUGAUUUCAGAUGGUGUUA	163
P020-29	CACUGACUUCAGAUGGUGUUA	164
P021-29	ACUGACUUUCAGAUGGUGUUA	165

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
P022-29	ACUGACCUUCAGAUGGUGUUA	166
P023-29	CUGACUUUCAGAUGGUGUUA	167
P024-29	ACUGCUUUCAGAUGGUGUUA	168
P025-29	ACUGACUUCAGAUGGUGUUA	169
G009-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfUmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUmGyfUymU	127
G010-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUmGyfUymU	128
G011-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfUmCfAmGfUmGyfUymU	129
G012-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfGmCfAmGfUymGyfU	130
G014-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfUmCfAmGfUymGyfU	131
G015-29	UAGCACCAUUmUmGmAmAmAmUmCmAmGUGyfUymU	620
G016-29	UAGCACCAUCmUmGmAmAmAmUmCmAmGUGyfUymU	835
G017-29	UAGCACCAUCmUmGmAmAmGmGmUmCmAGUyfGymU	836
G018-29	UAGCACCAUCmUmGmAmAmGmGmCmAmGUGyfGymU	837
G037-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfUmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUmGsfUsmU	132
G038-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUmGsfUsmU	133
G039-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfUmCfAmGfUmGsfUsmU	134
G040-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfGmCfAmGfUsmGsfU	135
G041-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmGfUmCfAmGfUsmGsfU	136
G042-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmGmGmUmCAGUGU	137
G043-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmGmGmUmCAGUsfGsmU	138
G044-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmGmGmUCAGUG	139
G045-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmGmGmUCAGsfUsmG	140
G046-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmGmGmUmCAGUsfGsmU	141
G047-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmGmGmUCAGsfUsmG	142
G048-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmAmUmCAGUGUU	143
G049-29	UAGCACCAUUmUmUmGmAmAmAmUmCAGUGsfUsmU	144
G050-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmAmUmCAGUGUU	145
G051-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmAmUmCAGUGsfUsmU	146
G052-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmGmUmCAGUGUU	147
G053-29	UAGCACCAUUmCmUmGmAmAmGmUmCAGUGsfUsmU	148
G054-29	UAGCACCAUmUfUmGfAmAfAmUfCAGUGsfUsmU	149
G055-29	UAGCACCAUmCfUmGfAmAfAmUfCAGUGsfUsmU	150
G056-29	UAGCACCAUmCfUmGfAmAfGmUfCAGUGsfUsmU	151
G057-29	UAGCACCAUmCfUmGfAmAfGmGfCAGUsfGsmU	152
G058-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfUmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUsmGsfU	153
G059-29	mUfAmGfCmAfCmCfAmUfCmUfGmAfAmAfUmCfAmGfUsmGsfU	154
P004-29	АМИНО C6-mGmCmUGGUUUCAUAUGGUGGUmUmUmA	170

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
P005-29	АМИНО C6-mGmCmUGGUUUCAGAUGGUGGUmUmUmA	171
P006-29	АМИНО C6-mGmCmUGGUUUCAGAUGGUGmUmUmA	172
P007-29	АМИНО C6-mAmCmUGAUUUCAGAUGGUGmUmUmA	173
P008-29	АМИНО C6-mAmCmCGAUUUCUUUUGGUGmUmUmA	174
P009-29	АМИНО C6-mAmCmCGAUUUCAGAUGGUGmUmUmA	175
P011-29	АМИНО C6-mCmAmCUGAUUUCAGAUGGUGmUmUmA	176
P012-29	АМИНО C6-mCmAmCUmGAUUUCAGAmGGmUGmUmUmA	838
P013-29	АМИНО C6-mAmCmUGACUUUCAGAUGGUGmUmUmA	177
P014-29	АМИНО C6-mCmAmCUmGmCUUUCAGAUGGUGmUmUmA	839
P026-29	АМИНО C6-mCmAmCUGAUUUCAGAUGGUGmUmUA	178
P027-29	АМИНО C6-mCmAmCUGACUUCAGAUGGUGmUmUmA	179
P028-29	АМИНО C6-mAmCmUGACCUUCAGAUGGUGmUmUmA	180
P029-29	АМИНО C6-mCmUmGACUUUCAGAUGGUGmUmUmA	181
P030-29	АМИНО C6-mAmCmUGCUUUCAGAUGGUGmUmUmA	182
P031-29	АМИНО C6-mAmCmUGACUUCAGAUGGUGmUmUmA	183
G001-26	UUCAAGUAAUmCmCmAmGmGmAmUmAGGsfCsmU	184
G002-26	UUCAAGUAAUmUmCmAmGmGmAmUAGsfGsmU	185
G003-26	UUCAAGUAAUmCmCmAmGmGmAmUAGGsfCsmU	186
G004-26	UUCAAGUAAUmCmCmAmGmGmAUAGGsfCsmU	187
G005-26	UUCAAGUAAmUmCmCmAmGmGmAmUmAGGsfCsmU	188
G006-26	UUCAAGUAAmUmCmCmAmGmGmAmUAGGsfCsmU	189
G007-26	UUCAAGUAAmUmCmCmAmGmGmAUAGGsfCsmU	190
G008-26	UUCAAGUAmAmUmCmCmAmGmGmAmUmAGGsfCsmU	191
G009-26	UUCAAGUAmAmUmCmCmAmGmGmAmUAGGsfCsmU	192
G010-26	UUCAAGUAmAmUmCmCmAmGmGmAUAGGsfCsmU	193
G011-26	UUCAAGUAAUmUmCmAmGmGmAUAGsfGsmU	194
G012-26	UUCAAGUAAUmUmCmAmGmGAUAGsfGsmU	195
G013-26	UUCAAGUAAmUmUmCmAmGmGmAmUAGsfGsmU	196
G014-26	UUCAAGUAAmUmUmCmAmGmGmAUAGsfGsmU	197
G015-26	UUCAAGUAAmUmUmCmAmGmGAUAGsfGsmU	198
G016-26	UUCAAGUAmAmUmUmCmAmGmGmAmUAGsfGsmU	199
G017-26	UUCAAGUAmAmUmUmCmAmGmGmAUAGsfGsmU	200
G018-26	UUCAAGUAmAmUmUmCmAmGmGAUAGsfGsmU	201
P001-26	АМИНО C6-mCmCmUAUUCUUGGUUACUUGCmAmCmG	202
P002-26	АМИНО C6-mCmCmUAUUCUUGAUUACUUGUmUmUmC	203
P003-26	АМИНО C6-mCmCmUGUUCUCCAUAUACUUGGmCmUmC	204
G002-27	AGGGCUUAGCmUmGmCmUmUmGmUmGAGsfCsmA	205
G003-27	AGGGCUUAGCmUmGmCmUmUmGmUGAGsfCsmA	206
G004-27	AGGGCUUAGCmUmGmCmUmUmGUGAGsfCsmA	207
G005-27	AGGGCUUAGmCmUmGmCmUmUmGmUmGAGsfCsmA	208
G006-27	AGGGCUUAGmCmUmGmCmUmUmGmUGAGsfCsmA	209
G007-27	AGGGCUUAGmCmUmGmCmUmUmGUGAGsfCsmA	210
G008-27	AGGGCUUAmGmCmUmGmCmUmUmGmUmGAGsfCsmA	211
G009-27	AGGGCUUAmGmCmUmGmCmUmUmGmUGAGsfCsmA	212
G010-27	AGGGCUUAmGmCmUmGmCmUmUmGUGAGsfCsmA	213
G011-27	AGAGCUUAGCmUmGmAmUmUmGmGmUGAsfAsmC	214
G012-27	AGAGCUUAGCmUmGmAmUmUmGmGUGAsfAsmC	215
G013-27	AGAGCUUAGCmUmGmAmUmUmGGUGAsfAsmC	216

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G014-27	AGAGCUUAGmCmUmGmAmUmUmGmGmUGAsfAsmC	217
G015-27	AGAGCUUAGmCmUmGmAmUmUmGmGUGAsfAsmC	218
G016-27	AGAGCUUAGmCmUmGmAmUmUmGGUGAsfAsmC	219
G017-27	AGAGCUUAmGmCmUmGmAmUmUmGmGmUGAsfAsmC	220
G018-27	AGAGCUUAmGmCmUmGmAmUmUmGmGUGAsfAsmC	221
G019-27	AGAGCUUAmGmCmUmGmAmUmUmGGUGAsfAsmC	222
P001-27	Амино C6-mUmUmCACAGUGGCUAAGUUCmCmGmC	223
P002-27	Амино C6-mUmUmCACAGUGGCUAAGUUCmUmGmC	224
G001-101	UACAGUACUGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	225
G002-101	UACAGUACUGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	226
G003-101	UACAGUACUGmUmGmAmUmAACUGsfAsmA	227
G004-101	UACAGUACUmGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	228
G005-101	UACAGUACUmGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	229
G006-101	UACAGUACUmGmUmGmAmUmAACUGsfAsmA	230
G007-101	UACAGUACmUmGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	231
G008-101	UACAGUACmUmGmUmGmAmUmAmAmCUGsfAsmA	232
G009-101	UACAGUACmUmGmUmGmAmUmAACUGsfAsmA	233
P001-101	Амино C6-mCmAmGUUAUCACAGUGCUGAUmGmCmU	234
G001-145	GUCCAGUUUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	235
G002-145	GUCCAGUUUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	236
G003-145	GUCCAGUUUmCmCmCmAmGmGmAAUCCsfCsmU	237
G004-145	GUCCAGUUUmUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	238
G005-145	GUCCAGUUUmUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	239
G006-145	GUCCAGUUUmUmCmCmCmAmGmGmAAUCCsfCsmU	240
G007-145	GUCCAGUUmUmUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	241
G008-145	GUCCAGUUmUmUmCmCmCmAmGmGmAmAmUCCsfCsmU	242
G009-145	GUCCAGUUmUmUmCmCmCmAmGmGmAAUCCsfCsmU	243
P001-145	Амино C6-mGmGmAUUCCUGGAAAUACUGUmUmCmU	244
G001-205	UCCUUCAUACCACCGGAGUGUG	245
G002-205	UCCUUCAUACCACCGGAGUCUG	246
G003-205	UCCUUCAUACCUCGAGUCUG	247
G004-205	UCCUUCAUACCUCGAGUGUG	248
G005-205	UCCUUCAUAUCCACCGGAGUGCU	249
G006-205	UCCUUCAUAUCCACCGGAGUGUG	250
G007-205	UCCUUCAUAUCCUCGAGUGCU	251
G008-205	UCCUUCAUAUCCUCGAGUGUG	252
G009-205	UCCUUCAUCCACCGGAGUGUG	253
G010-205	UCCUUCAUCCUCGAGUCUG	254
G011-205	UCCUUCAUCCUCGAGUGUG	255
G012-205	UCCUUCAUCUCCACCGGAGUGCU	256
G013-205	UCCUUCAUCUCCACCGGAGUGUG	257
G014-205	UCCUUCAUCUCCUCGAGUGCU	258
G015-205	UCCUUCAUCCACCGGAGUGCUG	259
G016-205	UCCUUCAUCCACCGGAGUGUG	260
G017-205	UCCUUCAUCCAUCCGAGUGCUG	261
G018-205	UCCUUCAUCCUCGAGUCUG	262
G019-205	UCCUUCAUCCUCGAGUGUG	263
G200-205	UCCUUCAUACCACCGGAGUCUG	840

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G201-205	UCCUUCAUCCCACCGGAGUCUG	841
G202-205	UCCUUCAUAUCCACCGGAGUCUG	842
G203-205	UCCUUCAUCUCCACCGGAGUCUG	843
G204-205	UCCUUCAUACCCACCGGAGUCUG	844
G205-205	UCCUUCAUAUCCUCCGGAGUCUG	845
G020-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	264
G021-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	265
G022-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	266
G023-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	267
G024-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	268
G025-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	269
G026-205	UCCUUCAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	270
G027-205	UCCUUCAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	271
G028-205	UCCUUCAUmUmCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	272
G029-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	273
G030-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	274
G031-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	275
G032-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	276
G033-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	277
G034-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	278
G035-205	UCCUUCAUmAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	279
G036-205	UCCUUCAUmAmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	280
G037-205	UCCUUCAUmAmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	281
G038-205	UCCUUCAUAcmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	282
G039-205	UCCUUCAUAcmCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	283
G040-205	UCCUUCAUAcmCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	284
G041-205	UCCUUCAUAmCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	285
G042-205	UCCUUCAUAmCmCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	286
G043-205	UCCUUCAUAmCmCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	287
G044-205	UCCUUCAUmAmCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	288
G045-205	UCCUUCAUmAmCmCmCmAmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	289
G046-205	UCCUUCAUmAmCmCmCmAmCmCmGmGAGUCsfUsmG	290
G047-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	291
G048-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	292
G049-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	293
G050-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	294
G051-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	295
G052-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	296
G053-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	297
G054-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	298
G055-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	299
G056-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	300
G057-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	301
G058-205	UCCUUCAUAcmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	302
G059-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	303
G060-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	304
G061-205	UCCUUCAUAmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	305
G062-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	306

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G063-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	307
G064-205	UCCUUCAUmAmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	308
G065-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	309
G066-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	310
G067-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	311
G068-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	312
G069-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	313
G070-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	314
G071-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	315
G072-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	316
G073-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	317
G074-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	318
G075-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	319
G076-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	320
G077-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	321
G078-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	322
G079-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	323
G080-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	324
G081-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	325
G082-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	326
G083-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	327
G084-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	328
G085-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	329
G086-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	330
G087-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	331
G088-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	332
G089-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	333
G090-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	334
G091-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	335
G092-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	336
G093-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	337
G094-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	338
G095-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	339
G096-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	340
G097-205	UCCUUCAUAUmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	341
G098-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	342
G099-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	343
G100-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	344
G101-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	345
G102-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	346
G103-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	347
G104-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	348
G105-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	349
G106-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	350
G107-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	351
G108-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	352
G109-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	353
G110-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	354

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G111-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	355
G112-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	356
G113-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	357
G114-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	358
G115-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	359
G116-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	360
G117-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	361
G118-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	362
G119-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	363
G120-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	364
G121-205	UCCUUCAUCCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	365
G122-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	366
G123-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	367
G124-205	UCCUUCAUCmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	368
G125-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	369
G126-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	370
G127-205	UCCUUCAUmCmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	371
G128-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	372
G129-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	373
G130-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	374
G131-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	375
G132-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	376
G133-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	377
G134-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	378
G135-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	379
G136-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfCsmU	380
G137-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	381
G138-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	382
G139-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	383
G140-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	384
G141-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	385
G142-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	386
G143-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	387
G144-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	388
G145-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	389
G146-205	UCCUUCAUCUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	390
G147-205	UCCUUCAUCUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	391
G148-205	UCCUUCAUCUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	392
G149-205	UCCUUCAUCmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	393
G150-205	UCCUUCAUCmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	394
G151-205	UCCUUCAUCmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	395
G152-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfCsmU	396
G153-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfCsmU	397
G154-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfCsmU	398
G155-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	399
G156-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	400
G157-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAGUGCsfUsmG	401
G158-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	402

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G159-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	403
G160-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGCsfUsmG	404
G161-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	405
G162-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	406
G163-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGCsfUsmG	407
G164-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	408
G165-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	409
G166-205	UCCUUCAUUCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	410
G167-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	411
G168-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	412
G169-205	UCCUUCAUUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	413
G170-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	414
G171-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	415
G172-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmCmCmGmGAGUGsfUsmG	416
G173-205	UCCUUCAUUCmCmAmUmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	417
G174-205	UCCUUCAUUCmCmAmUmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	418
G175-205	UCCUUCAUUCmCmAmUmCmGmGmAGUGCsfUsmG	419
G176-205	UCCUUCAUUmCmCmAmUmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	420
G177-205	UCCUUCAUUmCmCmAmUmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	421
G178-205	UCCUUCAUUmCmCmAmUmCmGmGmAGUGCsfUsmG	422
G179-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmUmCmGmGmAmGmUGCsfUsmG	423
G180-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmUmCmGmGmAmGUGCsfUsmG	424
G181-205	UCCUUCAUUmUmCmCmAmUmCmGmGmAGUGCsfUsmG	425
G182-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	426
G183-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	427
G184-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	428
G185-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	429
G186-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	430
G187-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	431
G188-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCsfUsmG	432
G189-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUCsfUsmG	433
G190-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGAGUCsfUsmG	434
G191-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	435
G192-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	436
G193-205	UCCUUCAUUCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	437
G194-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	438
G195-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	439
G196-205	UCCUUCAUUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	440
G197-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUGsfUsmG	441
G198-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUGsfUsmG	442
G199-205	UCCUUCAUUmUmCmCmUmCmCmGmGAGUGsfUsmG	443
G206-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	846
G207-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	847
G208-205	UCCUUCAUAcmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	848
G209-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	849
G210-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	850
G211-205	UCCUUCAUAmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	851
G212-205	UCCUUCAUAmAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	852

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G213-205	UCCUUCAUmAmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	853
G214-205	UCCUUCAUmAmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	854
G215-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	855
G216-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	856
G217-205	UCCUUCAUCCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	857
G218-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	858
G219-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	859
G220-205	UCCUUCAUCmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	860
G221-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	861
G222-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	862
G223-205	UCCUUCAUmCmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	863
G224-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	864
G225-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	865
G226-205	UCCUUCAUAUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	866
G227-205	UCCUUCAUAmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	867
G228-205	UCCUUCAUAmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	868
G229-205	UCCUUCAUAmUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	869
G230-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	870
G231-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	871
G232-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	872
G233-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	873
G234-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	874
G235-205	UCCUUCAUCUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	875
G236-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	876
G237-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	877
G238-205	UCCUUCAUCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	878
G239-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	879
G240-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	880
G241-205	UCCUUCAUmCmUmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	881
G242-205	UCCUUCAUCAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	882
G243-205	UCCUUCAUCAmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	883
G244-205	UCCUUCAUCAmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	884
G245-205	UCCUUCAUCmAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	885
G246-205	UCCUUCAUCmAmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	886
G247-205	UCCUUCAUCmAmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	887
G248-205	UCCUUCAUmCmAmCmCmAmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	888
G249-205	UCCUUCAUmCmAmCmCmAmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	889
G250-205	UCCUUCAUmCmAmCmCmAmCmCmGmGAGUCpfUpmG	890
G251-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	891
G252-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	892
G253-205	UCCUUCAUAUmCmCmUmCmCmGmGAGUCpfUpmG	893
G254-205	UCCUUCAUAmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	894
G255-205	UCCUUCAUAmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	895
G256-205	UCCUUCAUAmUmCmCmUmCmCmGmGAGUCpfUpmG	896
G257-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAmGUCpfUpmG	897
G258-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGmAGUCpfUpmG	898
G259-205	UCCUUCAUmAmUmCmCmUmCmCmGmGAGUCpfUpmG	899
P001-205	АМИНО C6-mGmAmUUUCAGUGGAGUGAAGmUmUmC	444

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
G001-338	UCCAGCAUCAmGmUmGmAmUmUmUmUGUsfUsmG	445
G002-338	UCCAGCAUCAmGmUmGmAmUmUmUUGUsfUsmG	446
G003-338	UCCAGCAUCAmGmUmGmAmUmUUUGUsfUsmG	447
G004-338	UCCAGCAUCmAmGmUmGmAmUmUmUmUGUsfUsmG	448
G005-338	UCCAGCAUCmAmGmUmGmAmUmUmUUGUsfUsmG	449
G006-338	UCCAGCAUCmAmGmUmGmAmUmUUUGUsfUsmG	450
G007-338	UCCAGCAUmCmAmGmUmGmAmUmUmUmUGUsfUsmG	451
G008-338	UCCAGCAUmCmAmGmUmGmAmUmUmUUGUsfUsmG	452
G009-338	UCCAGCAUmCmAmGmUmGmAmUmUUUGUsfUsmG	453
P001-338	Амино C6-mAmAmCAAUAUCCUGGUGCUGAmGmUmG	454
G001-375	UUUGUUCGUUmCmGmGmCmUmCmGmCGUsfGsmA	455
G002-375	UUUGUUCGUUmCmGmGmCmUmCmGCGUsfGsmA	456
G003-375	UUUGUUCGUUmCmGmGmCmUmCGCGUsfGsmA	457
G004-375	UUUGUUCGUUmUmCmGmGmCmUmCmGmCGUsfGsmA	458
G005-375	UUUGUUCGUUmUmCmGmGmCmUmCmGCGUsfGsmA	459
G006-375	UUUGUUCGUUmUmCmGmGmCmUmCGCGUsfGsmA	460
G007-375	UUUGUUCGmUmUmCmGmGmCmUmCmGmCGUsfGsmA	461
G008-375	UUUGUUCGmUmUmCmGmGmCmUmCmGCGUsfGsmA	462
G009-375	UUUGUUCGmUmUmCmGmGmCmUmCGCGUsfGsmA	463
P001-375	Амино C6-mGmCmGACGAGCCCCUCGCACAAmAmCmC	464
G001-E1	UUGAGAAGGAGGCUGCUGAGA	465
P001-E1	UCAGCAGCCUCCUUCUAA	466

Таблица 4 - Миметик/композиция миметика

Название миметика	Направляющая цепь	Пассажирская цепь
M30-021	G039-30 (SEQ ID NO. 67)	P014-30 (SEQ ID NO. 95)
M30-025	G032-30 (SEQ ID NO. 65)	P014-30 (SEQ ID NO. 95)
M30-033	G042-30 (SEQ ID NO. 69)	P014-30 (SEQ ID NO. 95)
M30-034	G042-30 (SEQ ID NO. 69)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-035	G121-30 (SEQ ID NO. 83)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-036	G122-30 (SEQ ID NO. 84)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-037	G011-30 (SEQ ID NO. 55)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-038	G121-30 (SEQ ID NO. 83)	P014-30 (SEQ ID NO. 95)
M30-039	G039-30 (SEQ ID NO. 67)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-040	G032-30 (SEQ ID NO. 65)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-042	G128-30 (SEQ ID NO. 85)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-043	G129-30 (SEQ ID NO. 86)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-044	G032-30 (SEQ ID NO. 65)	P126-30 (SEQ ID NO. 97)
M30-046	G130-30 (SEQ ID NO. 87)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-047	G130-30 (SEQ ID NO. 87)	P126-30 (SEQ ID NO. 97)
M30-048	G132-30 (SEQ ID NO. 88)	P123-30 (SEQ ID NO. 96)
M30-049	G133-30 (SEQ ID NO. 89)	P131-30 (SEQ ID NO. 99)
M29-002	miR-29a-3p (SEQ ID NO. 12)	P009-29 (SEQ ID NO. 175)
M29-004	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	P004-29 (SEQ ID NO. 170)
M29-005	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	P005-29 (SEQ ID NO. 171)
M29-006	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	P006-29 (SEQ ID NO. 172)
M29-007	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-008	miR-29b-3p (SEQ ID NO. 13)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-009	G013-29 (SEQ ID NO. 108)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)

Название миметика	Направляющая цепь	Пассажирская цепь
M29-010	G013-29 (SEQ ID NO. 108)	P006-29 (SEQ ID NO. 172)
M29-011	G003-29 (SEQ ID NO. 102)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-012	G003-29 (SEQ ID NO. 102)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-013	G004-29 (SEQ ID NO. 103)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-014	G004-29 (SEQ ID NO. 103)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-015	G005-29 (SEQ ID NO. 104)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-016	G005-29 (SEQ ID NO. 104)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-017	G006-29 (SEQ ID NO. 105)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-018	G006-29 (SEQ ID NO. 105)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-019	G007-29 (SEQ ID NO. 106)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-020	G007-29 (SEQ ID NO. 106)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-023	miR-29a-3p (SEQ ID NO. 12)	P008-29 (SEQ ID NO. 174)
M29-024	G009-29 (SEQ ID NO. 127)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-025	G009-29 (SEQ ID NO. 127)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-026	G009-29 (SEQ ID NO. 127)	P005-29 (SEQ ID NO. 171)
M29-027	G010-29 (SEQ ID NO. 128)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-028	G010-29 (SEQ ID NO. 128)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-029	G011-29 (SEQ ID NO. 129)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-030	G011-29 (SEQ ID NO. 129)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-031	G012-29 (SEQ ID NO. 130)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-032	G012-29 (SEQ ID NO. 130)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-033	G014-29 (SEQ ID NO. 131)	P007-29 (SEQ ID NO. 173)
M29-034	G014-29 (SEQ ID NO. 131)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-035	G015-29 (SEQ ID NO. 620)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-036	G015-29 (SEQ ID NO. 620)	P012-29 (SEQ ID NO. 838)
M29-037	G016-29 (SEQ ID NO. 835)	P011-29 (SEQ ID NO. 176)
M29-038	G016-29 (SEQ ID NO. 835)	P012-29 (SEQ ID NO. 838)
M29-039	G007-29 (SEQ ID NO. 106)	P013-29 (SEQ ID NO. 177)
M29-040	G017-29 (SEQ ID NO. 836)	P013-29 (SEQ ID NO. 177)
M29-041	G018-29 (SEQ ID NO. 837)	P014-29 (SEQ ID NO. 839)
E1-001	G001-E1 (SEQ ID NO. 465)	P001-E1 (SEQ ID NO. 466)

[00102] Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно 80% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949. Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь от 80% до 100% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь от примерно 85% до 100% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45,

52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь по меньшей мере, 80% идентичность последовательности, по меньшей мере, с примерно 10 непрерывными основаниями любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, 85% идентичность последовательности, по меньшей мере, с примерно 10 непрерывными основаниями любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949.

[00103] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 100-126, 245-263, 465, 624-643, 840-845 и 901-949, или любую их комбинацию.

[00104] В некоторых случаях, вторая цепь может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 6-11, 15-18, 21-23, 26-27, 29, 31, 33, 35, 37, 46-51, 90-99, 155-183, 202-204, 223-224, 234-244, 444, 454, 464, 466, 838-839 или любой их комбинацией. В некоторых случаях, вторая цепь может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности любой из: SEQ ID NO: 51, 95-99 или любой их комбинации.

[00105] Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно 80% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь от примерно 80% до 100% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь от примерно 85% до 100% идентичность последовательности с олигонуклеотидом любой из SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности, по меньшей мере, с примерно 10 последовательными основаниями любой из

последовательностей SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, 85% идентичность последовательности, по меньшей мере, с примерно 10 последовательными основаниями любой из последовательностей SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495.

[00106] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут вызывать, по меньшей мере, примерно на: 1%, 2%, 5%, 7%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% меньшую свободную энергию Гиббса (ΔG) связывания с последовательностью РНК примерно при 37 градусах Цельсия и примерно при pH 7,2. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут связываться с последовательностью РНК примерно в положениях 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 градусов Цельсия. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут связываться с последовательностью РНК при pH примерно 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7 или 7,8.

[00107] Термины «вводить», «введение», «введение» и подобные, используемые в настоящем документе, могут относиться к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Доставка может включать прямое нанесение на пораженную ткань или область тела. Доставка может включать паренхиматозную инъекцию, интратекальную инъекцию, интравентрикулярную инъекцию или интрацистернальную инъекцию. Предложенная в настоящем документе композиция может быть введена любым способом. Способ введения может представлять собой ингаляцию, внутриартериальную инъекцию, интрацеребровентрикулярную инъекцию, интрацистернальную инъекцию, внутримышечную инъекцию, интраорбитальную инъекцию, внутрипаренхиматозную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, интраспинальную инъекцию, интратекальную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутрижелудочковую инъекцию, стереотаксическую инъекцию, подкожную инъекцию или любое их сочетание. Доставка может включать парентеральное введение (включая внутривенное, подкожное, подбололочное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузионное), пероральное введение, ингаляционное введение, интрадуоденальное введение, ректальное введение. Доставка может включать местное введение (такое как лосьон, крем, мазь) на внешнюю поверхность поверхности, такой как кожа. В некоторых случаях, субъект может вводить композицию без наблюдения. В некоторых случаях, субъект может вводить композицию под наблюдением медицинского работника (например, врача, медсестры, фельдшера, санитаря, работника хосписа и т.д.). В некоторых случаях, композицию может вводить медицинский работник. В некоторых случаях, композицию может вводить профессиональный косметолог.

[00108] Термины «субъект», «хозяин», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения животных, обычно млекопитающих. Любому подходящему млекопитающему можно вводить описанную в настоящем документе композицию (такую как сконструированный олигонуклеотид) или лечить описанным в настоящем документе способом. Неограничивающие примеры млекопитающих включают людей, приматов, отличных от человека (например, обезьян, гиббонов, шимпанзе, орангутангов, мартышек, макак и подобных), домашних животных (например, собак и кошек), сельскохозяйственных животных (например, лошадей, коров, коз, овец, свиней) и экспериментальных животных (например, мышей, крыс, кроликов, морских свинок). Млекопитающие могут быть любого возраста или на любой стадии развития, например млекопитающие могут быть новорожденными, младенцами, подростками, взрослыми или внутриутробными плодами. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающим может быть человек. Возраст людей может быть больше: 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 лет. Возраст людей может быть меньше: 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 лет. Млекопитающее может быть самцом или самкой. В некоторых вариантах осуществления, субъект может быть человеком. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта может быть подозрение на заболевание или состояние. Субъект может быть пациентом, например, пациентом, которого лечат от состояния или заболевания, такого как рак, состояние фиброза, или пациентом с вирусной инфекцией. Субъект может быть предрасположен к риску развития состояния или заболевания, такого как рак. Субъект может находиться в состоянии ремиссии состояния или заболевания, такого как рак. Субъект может быть здоров.

[00109] Термин «клетка млекопитающего» может относиться к любой клетке млекопитающего, обычно к клетке человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка человека может быть клеткой ткани головы или шеи, клеткой кожи, клеткой шейки матки, клеткой предстательной железы, стволовой клеткой, клеткой кости, клеткой крови, мышечной клеткой, жировой клеткой, нервной клеткой, эндотелиальной клеткой, сперматозоидом, яйцеклеткой, раковой клеткой, барьерной клеткой, клеткой, секретирующей гормон, экзокринной секреторной клеткой, эпителиальной клеткой, клеткой полости рта, сенсорной клеткой-рецептором, вегетативной нейронной клеткой, периферической нейронной клеткой, нейронной клеткой ЦНС, секреторной клеткой, барьерной клеткой, мышечной клеткой, клеткой сердечной мышцы, лейкоцитом, зародышевой клеткой, питающей клеткой, клеткой почки или любой их комбинацией.

[00110] В настоящем документе, рак относится к заболеванию, вызванному неконтролируемым делением аномальных клеток в части тела. Эти клетки могут быть разных типов, выбранных из списка, поддерживаемого Национальным институтом рака (<https://www.cancer.gov/types>).

[00111] Используемый в настоящем документе термин «лечение» рака может включать одно или несколько из следующего: снижение частоты и/или тяжести симптомов, устранение симптомов и/или их основной причины, и улучшение состояния

или устранение повреждений. Например, лечение рака может включать, например, облегчение боли, испытываемой млекопитающим, страдающим раком, и/или регресс или исчезновение рака. Лечение также может включать: уменьшение недомогания, прекращение побочных эффектов рака, уменьшение опухолей или любое их сочетание. Лечение может включать введение сконструированного олигонуклеотида с SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837 и 840-899, или любую их комбинацию. Используемый в настоящем документе термин «лечение» фиброза, рубцевания или того и другого может включать одно или несколько из следующего: уменьшение частоты и/или тяжести симптомов, устранение симптомов и/или их основной причины, и улучшение состояния или устранение повреждения. Например, лечение фиброза может включать, например, облегчение одышки у млекопитающего, страдающего легочным фиброзом, и/или регресс или исчезновение фиброза. Лечение также может включать: уменьшение недомогания, прекращение фиброза или побочных эффектов рубцевания, уменьшение фиброзной ткани или любое их сочетание. Лечение может включать введение сконструированного олигонуклеотида с SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 620, 624-825 и 835-837, или любую их комбинацию. Используемый в настоящем документе термин «лечение» вирусной инфекции может включать одно или несколько из следующего: снижение частоты и/или тяжести симптомов, устранение симптомов и/или их основной причины, устранение инфекционного заболевания и улучшение состояния или устранение повреждения. Например, лечение вирусной инфекции может включать, например, облегчение кашля млекопитающего, страдающего вирусной инфекцией, и/или регресс или исчезновение вирусной инфекции. Лечение также может включать: уменьшение недомогания, прекращение побочных эффектов вирусной инфекции, ослабление вирусной инфекции или любое их сочетание. Лечение может включать введение сконструированного олигонуклеотида с SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 620, 624-825 и 835-837, или любую их комбинацию.

[00112] Используемый в настоящем документе термин «лечение» мышечной дистрофии может включать одно или несколько из следующего: уменьшение частоты и/или тяжести симптомов, устранение симптомов и/или их основной причины, и улучшение или устранение повреждения. Например, лечение мышечной дистрофии может включать, например, облегчение мышечной слабости, испытываемой млекопитающим, страдающим мышечной дистрофией, и/или регресс или исчезновение мышечной слабости. Лечение также может включать: уменьшение недомогания, прекращение миотонии, уменьшение мышечной боли или любое их сочетание. Лечение может включать введение сконструированного олигонуклеотида с SEQ ID NO: 12-14, 30, 100-154, 235-243, 620, 835-837 и 901-949 или любой их комбинации.

Таблица 5 - ASO

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:	SEQ ID NOs таргетной мПНК:
AS-DX-003	TCCAAACGAGTCTCCG	901	954, 1017, 1046, 1112
AS-DX-004	GATTCTGAAACCAGA	902	958, 994, 1004, 1040, 1057, 1111
AS-DX-005	GCGGGCGCCCTGCCAC	903	1030, 1047, 1104
AS-DX-006	TCATCCAGCAGCAGGC	904	981, 1025, 1068, 1069, 1113
AS-DX-007	TAGCCAGCCAGGTGTT	905	966, 967, 997, 1056
AS-DX-008	CAGCGTCGGAAGGTGG	906	955, 999, 1071, 1092, 1118
AS-DX-009	TAGACAGCGTCGGAAG	907	1021, 1051, 1094
AS-DX-010	ATAGGATCCACAGGGA	908	1032, 1065, 1107
AS-DX-011	TCTATAGGATCCACAG	909	1032, 1067, 1075, 1106
AS-DX-012	GCACTAATCATCCAGG	910	957, 1035, 1042
AS-DX-014	CAGCGTCGGAAGGTG	911	955, 999, 1071, 1092, 1118
AS-DX-015	CCTAGACAGCGTCGGAAGGT	912	955, 999, 1071, 1092, 1118
AS-DX-018	ATAGGATCCACAGGGAGG	913	1012, 1065
AS-DX-019	CGGCTCTGGGATCCCCGG	914	973, 1011
AS-DX-021	GGGGCGGAGACACGCC	915	986, 1028
AS-DX-022	AGAAGGCAGGAATCCCAG	916	976, 1019
AS-DX-023	GCAGGAATCCCAGGCCGG	917	972, 1010
AS-DX-025	GGAGTCTCTCACCGGGCC	918	984, 1026, 1076
AS-DX-036	GCGAGGCGGCCTCTTCCG	919	964, 989, 1033, 1064
AS-DX-037	GCCTCCAGCTCCCCGGG	920	980, 992, 1024
AS-DX-038	GGTGTCGGGAGGGCCAT	921	1006, 1039, 1108
AS-DX-055	CGGTATTCTTCCTCGCTG	922	952, 963, 991, 1036, 1082
AS-DX-060	GGGCATTTTAATATATCTCTGAAC T	923	1003, 1074, 1085
AS-DX-061	TATCTTCTGAACTAATCATCCA	924	957, 1035, 1042
AS-DX-062	CAGGAGATGTA ACTCTAATCCAG	925	1018, 1059, 1090, 1101, 1105, 1119
AS-DX-063	CTCTCACCGGGCCTAGACCTAGA AG	926	987, 1034, 1077, 1109
AS-DX-064	TGCGCACTGCGCGCAGGTCTAGC CA	927	1014, 1043, 1091, 1103
AS-DX-065	ACTGCGCGCAGGTCTAGCCAGGA AG	928	1031, 1001, 1072, 1084, 1089
AS-DX-066	CGGGGTGCGCACTGCGCGCAGGT CT	929	998, 1048, 1049, 1050, 1097, 1102
AS-DX-067	TGCGCACTGCGCGCAGGTCTAGC CAGGAAG	930	960, 978, 1001
AS-DX-068	ACTGCGCGCAGGTCTAGCCAGGA AGCGGGC	931	974, 1031, 1089, 1110
AS-DX-069	ACCCGACCCCGTCCCAACCCCGC GT	932	968, 1000, 1081, 1095
AS-DX-070	TGGGCTGGTGGAGAGGCAG	933	975, 1013, 1054, 1120

Олиго	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:	SEQ ID NOs таргетной мРНК:
AS-DX-074	TTCCCTGCATGTTTCCGGGTGCCCG	934	983, 1061
AS-DX-075	CTTCCCTGCATGTTTCCGG	935	971, 1063
AS-DX-076	TGTGGCTCTCGTTCATTTC	936	977, 1096
AS-DX-077	CTCCGTGGGAGTCTTGAGTGTGC CA	937	950, 961, 982, 1070, 1073
AS-DX-078	TGGAAGTGAACCTCCGTGG	938	965, 988, 1066
AS-DX-080	CACCCCTTCATGAATGGCGCC	939	979, 995, 1052, 1083
AS-DX-081	ACAGGCTCCACCCCTTCATG	940	970, 1044, 1045, 1088, 1114
AS-DX-082	TTCCGCTCAAAGCAGGCCTC	941	953, 1022, 1116
AS-DX-083	AAAGCGATCCTTCTCAAAGGCTC GG	942	993, 1023, 1041, 1078
AS-DX-084	CCTGCGCGGGCGCCCTGCCGC	943	951, 1030, 1098, 1115
AS-DX-085	TATCTCTGAACTAATCATC	944	956, 1005, 1053
AS-DX-086	AGCGCCTGGCGGCGGAACGCAGA CC	945	990, 1058, 1093
AS-DX-087	ATCTCTGCCC GCCTTCCCTCCC GC C	946	985, 1087, 1100
AS-DX-088	AAACCAGATCTGAATCCTGGAC	947	959, 962, 1029, 1055, 1060
AS-DX-089	TTTCTAGGAGAGGTTGCGCCTG	948	969, 1008, 1079
AS-DX-097	CCTAGACAGCGTCGGAAGGTAG	949	955, 999, 1071, 1092, 1118

[00113] Регуляторная не кодирующая РНК (нкРНК) включает короткие последовательности не кодирующей РНК, экспрессированные в геноме, который регулирует экспрессию или функцию других биомолекул в клетках млекопитающих. Длина нкРНК обычно составляет < 200 нуклеотидов, она может быть одноцепочечной или двухцепочечной и может образовывать нелинейные вторичные или третичные структуры. нкРНК может включать экзогенно полученную короткую интерферирующую РНК (киРНК), микроРНК (миРНК), малую ядерную РНК (U-РНК), малую ядрышковую РНК (мяРНК), Рiwi-взаимодействующую РНК (рiРНК), ассоциированную с повторами короткую интерферирующую РНК (rasiРНК), короткую РНК, полученную из рДНК (срРНК), короткую РНК, полученную из транспортной РНК (tsРНК), короткую РНК, полученную из рибосомной РНК (rsРНК), короткую РНК, полученную из большой не кодирующей РНК (lncsРНК), или короткую РНК, полученную из матричной РНК (msРНК).

[00114] Сконструированный олигонуклеотид может содержать ДНК или РНК. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать множество нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать искусственный аналог нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать ДНК, может содержать бесклеточную ДНК, кДНК, эмбриональную ДНК, вирусную ДНК или материнскую ДНК. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать кшРНК или киРНК, миметик

нкРНК, короткую шпилечную РНК (кшРНК), dicer-зависимую киРНК (di-siРНК), антисмысловый олигонуклеотид (ASO), гэпмер, миксмер, двухцепочечные РНК (дцРНК), одноцепочечные РНКи (оцРНКи), ДНК-направленную РНК интерференцию (днРНКи), РНК-активирующий олигонуклеотид (РНКа) или олигонуклеотид с проскоком экзона. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать полностью синтетическую миРНК. Полностью синтетическая миРНК представляет собой такую, которая не является производной или не основана на нкРНК. Вместо этого, полностью синтетическая миРНК может быть основана на анализе нескольких потенциальных последовательностей-мишеней или может быть основана на выделенных существующих в природе не кодирующих последовательностях, которые не являются нкРНК. Одним из примеров полностью синтетической миРНК является E1-001 (таблица 4).

[00115] Диагностический тест может включать процедуру визуализации, анализ крови, анализ патологии тканей, анализ биомаркеров, биопсию, процедуру магнитно-резонансной томографии, медицинский осмотр, анализ мочи, процедуру УЗИ, генетический тест, тест на функцию печени, процедуру позитронно-эмиссионной томографии, рентген, серологию, процедуру ангиографии, процедуру электрокардиографии, эндоскопию, диагностический тест полимеразной цепной реакции (ПЦР), мазок по Папаниколау, тест на гематокрит, тест на кожную аллергию, анализ мочи, колоноскопию, иммуноферментный анализ (ELISA), микроскопию, исследование костного мозга, экспресс-тест, тест на беременность, тест на функцию органов, токсикологический тест, тест на инфекционные заболевания, анализ биологических жидкостей или любую их комбинация.

[00116] Фармацевтическая композиция может содержать первый активный ингредиент. Первый активный ингредиент может содержать сконструированный олигонуклеотид, как описано в настоящем документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде стандартной дозированной формы. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. Фармацевтическая композиция может содержать второй, третий или четвертый активный ингредиент, такой как второй сконструированный олигонуклеотид.

[00117] Композиция, описанная в настоящем документе, может скомпрометировать (содержать?) эксципиент. Эксципиент может содержать рН-агент (для минимизации окисления или разложения компонента композиции), стабилизирующий агент (для предотвращения модификации или разложения компонента композиции), буферный агент (для повышения температурной стабильности), солюбилизующий агент (для повышения растворимости белка) или любую их комбинацию. Эксципиент может включать поверхностно-активное вещество, сахар, аминокислоту, антиоксидант, соль, неионное поверхностно-активное вещество, солюбилизатор, триглицерид, спирт или любую их комбинацию. Наполнитель может включать карбонат натрия, ацетат, цитрат, фосфат, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сывороточный альбумин человека (HSA), сорбит, сахарозу, трегалозу, полисорбат 80, фосфат натрия, сахарозу, динатрийфосфат, маннит,

полисорбат 20, гистидин, цитрат, альбумин, гидроксид натрия, глицин, цитрат натрия, трегалозу, аргинин, ацетат натрия, ацетат, HCl, динатрия эдетат, лецитин, глицерин, ксантановый каучук, изофлавоны сои, полисорбат 80, этиловый спирт, воду, тепренон или любую их комбинацию. Эксципиент может представлять собой эксципиент, описанный в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

[00118] Введение или применение композиции, описанной в настоящем документе, можно проводить в течение продолжительности лечения, по меньшей мере, примерно, по меньшей мере, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 дней подряд или не подряд. В некоторых случаях, продолжительность лечения может составлять от примерно 1 до примерно 30 дней, от примерно 2 до примерно 30 дней, от примерно 3 до примерно 30 дней, от примерно 4 до примерно 30 дней, от примерно 5 до примерно 30 дней, от примерно 6 до примерно 30 дней, от примерно 7 до примерно 30 дней, от примерно 8 до примерно 30 дней, от примерно 9 до примерно 30 дней, от примерно 10 до примерно 30 дней, от примерно 11 до примерно 30 дней, от примерно 12 до примерно 30 дней, от примерно 13 до примерно 30 дней, от примерно 14 до примерно 30 дней, от примерно 15 до примерно 30 дней, от примерно 16 до примерно 30 дней, от примерно 17 до примерно 30 дней, от примерно 18 до примерно 30 дней, от примерно 19 до примерно 30 дней, от примерно 20 до примерно 30 дней, от примерно 21 до примерно 30 дней, от примерно 22 до примерно 30 дней, от примерно 23 до примерно 30 дней, от примерно 24 до примерно 30 дней, от примерно 25 до примерно 30 дней, от примерно 26 до примерно 30 дней, от примерно 27 до примерно 30 дней, от примерно 28 до примерно 30 дней или от примерно 29 до примерно 30 дней.

[00119] Введение или применение композиции, описанной в настоящем документе, можно проводить в течение продолжительности лечения, составляющей, по меньшей мере, примерно 1 неделю, по меньшей мере, примерно 1 месяц, по меньшей мере, примерно 1 год, по меньшей мере, примерно 2 года, по меньшей мере, примерно 3 лет, по меньшей мере, примерно 4 лет, по меньшей мере, примерно 5 лет, по меньшей мере, примерно 6 лет, по меньшей мере, примерно 7 лет, по меньшей мере, примерно 8 лет, по меньшей мере, примерно 9 лет, по меньшей мере, примерно 10 лет, по меньшей мере, примерно 15 лет, по меньшей мере, примерно 20 лет, или более. Введение можно осуществлять неоднократно в течение жизни субъекта, например, один раз в месяц или один раз в год в течение всей жизни субъекта. Введение можно проводить неоднократно в течение значительной части жизни субъекта, например, один раз в месяц или один раз в год в течение, по меньшей мере, примерно 1 года, 5 лет, 10 лет, 15 лет, 20 лет, 25 лет, 30 лет или более.

[00120] Введение или применение композиции, описанной в настоящем документе, можно проводить, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, 21, 22, 23 или 24 раза в день. В некоторых случаях, введение или применение композиции, описанной в настоящем документе, можно осуществлять, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 раз в неделю. В некоторых случаях, введение или применение композиции, описанной в настоящем документе, можно осуществлять по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 раз в месяц.

[00121] В некоторых случаях, композицию можно вводить/применять в виде разовой дозы или в виде разделенных доз. В некоторых случаях, композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в первый момент времени и во второй момент времени. В некоторых случаях, композицию можно вводить таким образом, что первое введение проводят раньше второго с разницей во времени введения в 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 4 дня, 7 дней, 2 недели, 4 недели, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год и более.

[00122] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль, содержащая модификацию, при контакте с последовательностью мРНК могут вызывать более низкую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества олигонуклеотида, сопоставимого в других отношениях, который не имеет модификации, с последовательностью мРНК. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 1,7 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 2,0 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в: 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в 1,2-2,0 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в 1,1-1,5 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в 1,1-2,5 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в 1,2-3,0 раза ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 1,2-10 раз более низкой экспрессией. В некоторых случаях, более низкая активность может быть, по меньшей мере, примерно в 14 раз ниже. В некоторых случаях, более низкая экспрессия может быть, по меньшей мере, примерно в 18 раз более низкой экспрессией. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в: 1,2, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 раз ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть от примерно 1,2 до примерно 14 раз ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть

примерно в 1,1-20 раз ниже. В некоторых случаях, более низкая активность может быть примерно в 1,2-30 раз ниже.

[00123] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль, содержащая модификацию, при хранении в закрытом контейнере, помещенном в комнату, в течение определенного периода времени будет сохранять, по меньшей мере, примерно 80% исходного количества сконструированного олигонуклеотида или его соли. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид будет сохранять, по меньшей мере, примерно 70% исходного количества. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид будет сохранять, по меньшей мере, примерно 90% исходного количества. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид сохранится, по меньшей мере, примерно на: 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%. В некоторых случаях, сконструированный нуклеотид может составлять, по меньшей мере, от примерно 60% до примерно 80%. В некоторых случаях, сконструированный нуклеотид может составлять от, по меньшей мере, примерно 80%, до по меньшей мере, примерно 99%. В некоторых случаях, срок хранения может составлять, по меньшей мере, 1 месяц. В некоторых случаях, срок хранения может составлять, по меньшей мере, примерно 3 месяца. В некоторых случаях, срок хранения может составлять, по меньшей мере, примерно 1 год. В некоторых случаях, период хранения может составлять, по меньшей мере, примерно 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 или 60 месяцев. В некоторых случаях, период хранения может составлять от, по меньшей мере, примерно 1 месяца до, по меньшей мере, примерно 1 года. В некоторых случаях, период хранения может составлять от, по меньшей мере, примерно 6 месяцев до, по меньшей мере, примерно 2 лет. В некоторых случаях, период хранения может составлять от, по меньшей мере, примерно 1 месяца до, по меньшей мере, примерно 5 лет.

Используемый в настоящем документе термин «ткань» может означать любой образец ткани. Ткань может представлять собой ткань с подозрением или подтвержденным наличием заболевания или состояния. Ткань может быть образцом, который может быть по существу здоровым, по существу доброкачественным или иным образом по существу свободным от заболевания или состояния. Тканью может быть ткань, взятая у субъекта, такая как биопсия ткани, резекция ткани, аспират (такой как аспирация тонкой иглой), смыв ткани, цитологический образец, телесная жидкость или любая их комбинация. Ткань может содержать раковые клетки, опухолевые клетки, не раковые клетки или их комбинацию. Ткань может содержать образец крови (например, образец бесклеточной ДНК). Ткань может быть образцом, который может быть генетически модифицирован.

В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать вирусную инфекцию, состояние фиброза, рак, мышечную дистрофию или любую их комбинацию. В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать вирусную инфекцию. Вирусная инфекция может включать инфекцию SARS-CoV, инфекцию SARS-CoV-2, инфекцию MERS-CoV, инфекцию CoV-NKU1, инфекцию HIV, инфекцию HCV или

любую их комбинацию. Вирусная инфекция может включать коронавирусную инфекцию. Коронавирус может представлять собой SARS-CoV, SARS-CoV-2, CoV-HKU1 или MERS-CoV. В некоторых случаях, вирусная инфекция может представлять собой инфекцию HCV генотипа 1. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геномом SARS-CoV, геномом MERS-CoV, геномом CoV-HKU1, геномом HIV или любой их комбинацией. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть селективным в отношении последовательности РНК. В некоторых случаях, последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью РНК SEQ ID NO: 500-531, 829-831 (таблица 6), SEQ ID NO: 474-499, 826-828 (таблица 6), SEQ ID NO: 532-554 (таблица 6), SEQ ID NO: 555-586 (таблица 6) или любую их комбинацию. В некоторых случаях, субъект может страдать от инфекции SARS-CoV-2, и последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью РНК SEQ ID NO: 500-531, 829-831 (таблица 6). В некоторых случаях, субъект может страдать от инфекции SARS-CoV, и последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью РНК SEQ ID NOS: 474-499, 826-828 (таблица 6). В некоторых случаях, субъект может страдать инфекцией MERS-CoV, и последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью РНК SEQ ID NOS: 532-554 (таблица 6). В некоторых случаях, субъект может страдать инфекцией CoV-HKU1, и последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью РНК SEQ ID NOS: 555-586 (таблица 6). В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может быть кодирована геномом HIV. В некоторых случаях, последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с SEQ ID NO: 470, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST. В некоторых случаях, вирусная инфекция может быть HIV инфекцией. В некоторых случаях, последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472 или SEQ ID NO: 473, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

Таблица 6 - Последовательности-мишени

Наименование	Последовательность	SEQ ID NO
ITGA6 3'UTR	AUUCUUAGUCACAAAAUAUAUUUUGUUUACAA	467
SERPINE1 3'UTR	AUUUUGGAGUGUAGGUGACUUGUUUACU	468
EGFR 3'UTR	UAGACCCACAGACUGGUUUUGCAACGUUUACAC	469
HIV-1 NEF сайт	UCCACUGACCUUUGGAUGGUGCUA	470
TET1 3' UTR сайт 01	UCACUCAGUUUGGUGCUU	471

TET1 3' UTR сайт 02	ACUCUACACAGCUUCUGGUGCUU	472
TET1 3' UTR сайт 03	GUAUGGAAAACCUAAUGGUGCUU	473
SARS-CoV Сайт 01	CUCAUGGAAAGUGAACUUGUCAUUGGUGCUG	474
SARS-CoV Сайт 02	UCCUUCCCACAAGCAGCCCCGCAUGGUGUUG	475
SARS-CoV Сайт 03	ACUGCCACUGCUGGAUGGACAUUUGGUGCUG	476
SARS-CoV Сайт 04	AUUGUGGCUUAUACUAUGUCUUUAGGUGCUG	477
SARS-CoV Сайт 05	AGACAAAUAGCGCCAGGACAAACUGGUGUUA	478
SARS-CoV Сайт 06	UACAACAUGAGAGUUUUAUCACUUUGGUGCUG	479
SARS-CoV Сайт 07	GACCUUUUUAGAAACGCCCGUAAUGGUGUUU	480
SARS-CoV Сайт 08	UGUAUUACACGAUGCAAUUUAGGUGGUGCUG	481
SARS-CoV Сайт 09	ACACAUCACGAUAAAUCACUGAUGGUGUUU	482
SARS-CoV Сайт 10	CCACAUCACAGUCUUGCAGGCUGUAGGUGCUU	483
SARS-CoV Сайт 11	CUAGUAAGAAAAAUUUUGUAGAUGGUGUUC	484
SARS-CoV Сайт 12	AACAUGGACCAAGAGUCCUUUGGUGGUGCUU	485
SARS-CoV Сайт 13	CUUAAACAACCUAAAUAGAGGUAUGGUGCUG	486
SARS-CoV Сайт 14	UUGUCUGUUUUGCUAUCCAUGCAGGGUGCUG	487
SARS-CoV Сайт 15	AACCGUUACUUCAGGCUUACUCUUGGUGUUU	488
SARS-CoV Сайт 16	UUUGAUGUUGUUAGACAAUGCUCUGGUGUUA	489
SARS-CoV Сайт 17	GCAUGCUCACAAUGGUUCACCAUCUGGUGUUU	490
SARS-CoV Сайт 18	GCUCUAAAUGACUUUAGCAACUCAGGUGCUG	491
SARS-CoV Сайт 19	UUUACUCCUCUUGUGCAACCUUGGGUGCUU	492
SARS-CoV Сайт 20	UUUGGUGUACUCUUAUCUAAUUUUGGUGCUC	493
SARS-CoV Сайт 21	AGACAACGUUCAAAACCAACACUUGGUGUUU	494
SARS-CoV Сайт 22	CACUAUUCAGCGAGUUUCAAGAAAGGUGCUA	495
SARS-CoV Сайт 23	CAGUUUGGUCCAACAUAUCUUGGAUGGUGCUG	496
SARS-CoV Сайт 24	CCAUUGUUGUCAGCAGGCAUAAUUGGUGCUA	497
SARS-CoV Сайт 25	UGUGGUUUUCCCUCACAGGCUCUGGUGUUA	498
SARS-CoV Сайт 26	GUUACCAAGGGAAAGCCCGUAAAAGGUGCUU	499
SARS-CoV Сайт 27	AUUUUAGAAGAUGAGUUUACA	826
SARS-CoV Сайт 28	AUUUAGGUGGUGCUGUUUGCA	827
SARS-CoV Сайт 29	CUUCCUUCAGGCUGUUUGC	828
SARS CoV-2 Сайт 01	GGGCCAGAAGCUGGACUUCUUUUGGUGCUA	500
SARS CoV-2 Сайт 02	UCAACUCAAUUGAGUACAGACACUGGUGUUG	501
SARS CoV-2 Сайт 03	ACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUG	502
SARS CoV-2 Сайт 04	UCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUG	503
SARS CoV-2 Сайт 05	CAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUG	504
SARS CoV-2 Сайт 06	GAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUG	505
SARS CoV-2 Сайт 07	AACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUU	506
SARS CoV-2 Сайт 08	GCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUU	507
SARS CoV-2 Сайт 09	UAUAAUAUGAGAGUUUAUCAUUUUGGUGCUG	508
SARS CoV-2 Сайт 10	UUCAAUUAUUAUAAGAAAGUUGAUGGUGUUG	509
SARS CoV-2 Сайт 11	GACUUAUUUAGAAAUGCCCGUAAUGGUGUUC	510
SARS CoV-2 Сайт 12	GCUCCAGCACAUUAUUCUACUAAUUGGUGUUU	511
SARS CoV-2 Сайт 13	AACACUGUUUACACAAAAGUUGAUGGUGUUG	512
SARS CoV-2 Сайт 14	UGUAUAACACGUUGCAAUUUAGGUGGUGCUG	513
SARS CoV-2 Сайт 15	AAUUCACAGACUUCAUUAAGAUGUGGUGCUU	514
SARS CoV-2 Сайт 16	CUAGUGAGAAAAAUUUUGUUGAUGGUGUUC	515
SARS CoV-2 Сайт 17	CUUUCUGUUUUGCUUCCAUGCAGGGUGCUG	516
SARS CoV-2 Сайт 18	AACCGCUACUUUAGACUGACUCUUGGUGUUU	517
SARS CoV-2 Сайт 19	ACAGCAAGAACUGUGUAUGAUGAUGGUGCUA	518

SARS CoV-2 Сайт 20	GCUUGUUACAAUGGUUCACCAUCUGGUGUUU	519
SARS CoV-2 Сайт 21	CUAAAGAGACGUGUAGUCUUUAAUGGUGUUU	520
SARS CoV-2 Сайт 22	ACACCAGUUUACUCAUUCUUACCUUGGUGUUU	521
SARS CoV-2 Сайт 23	UUUACACCACUAAUUCAACCUAUUGGUGCUU	522
SARS CoV-2 Сайт 24	GGCACUUGUGAAAGAUCAGAAGCUGGUGUUU	523
SARS CoV-2 Сайт 25	GAAAACAUGACACCCCGUGACCUUGGUGCUU	524
SARS CoV-2 Сайт 26	GUCGAAUGUACAACUAUUGUUAUUGGUGUUA	525
SARS CoV-2 Сайт 27	AAACCAGUUACUUAUAAAUUGGAUGGUGUUG	526
SARS CoV-2 Сайт 28	AAAGAAACUUUGUAUUGCAUAGACGGUGCUU	527
SARS CoV-2 Сайт 29	AUACAAGAGGGUGUGGUUGAUUAUGGUGCUA	528
SARS CoV-2 Сайт 30	CCAUAUAUAUCAGCUGGUUUUUUGGUGCUG	529
SARS CoV-2 Сайт 31	GUUGUAAUGGCCUACAUAACAGGUGGUGUUG	530
SARS CoV-2 Сайт 32	AACUGGAACACUAAACAUAAGCAGUGGUGUUA	531
SARS CoV-2 Сайт 33	ACCAUCUGGUGUUUAC	829
SARS CoV-2 Сайт 34	GUCAGUUAGGUGGUUACA	830
SARS CoV-2 Сайт 35	UUUGUGCUUGCUGCUGUUUACA	831
MERS-CoV Сайт 01	AUUAUAGUGUGGUCCAAAAGGAUGGUGUUG	532
MERS-CoV Сайт 02	CUUAAGCAUGGCGGUGGUUUCGUGGUGCUA	533
MERS-CoV Сайт 03	CAGCUUGGAUGCGUUUUCUUUAAUGGUGCUG	534
MERS-CoV Сайт 04	AUGGCUUUGGCAAUUGCACAUAUUGGUGCUC	535
MERS-CoV Сайт 05	CAAACCGUUCUGCAAUGUGUAAUUGGUGCUU	536
MERS-CoV Сайт 06	CAAAUUGUCUUGCGUAAUUCUAAUGGUGCUU	537
MERS-CoV Сайт 07	UUCACUGCUAACA AAAUUGUUGGUGGUGCUC	538
MERS-CoV Сайт 08	GUUGCAGUAAUUGCUGGAGUUGCUGGUGCUC	539
MERS-CoV Сайт 09	UUUAACAAGUAUAAGUACUUCUCUGGUGCUA	540
MERS-CoV Сайт 10	CAUAUAGAACAUCUGAUGUCUCUGGUGUUU	541
MERS-CoV Сайт 11	UUUGUUGAAAUCCCAGUGUUAUUGGUGUUU	542
MERS-CoV Сайт 12	UCGCUUGGCAAUGAGUGUGCUCAGGUGCUA	543
MERS-CoV Сайт 13	ACUGCUAAUGUCAGUGCACUUAUGGGUGCUA	544
MERS-CoV Сайт 14	AGCUGGAUAGGCUUCGAUGUUGAGGGUGCUC	545
MERS-CoV Сайт 15	GUGAACUUUGUUGUUCAGCCAGUUGGUGUUG	546
MERS-CoV Сайт 16	UCUCUGCAUCAGGUUCCGCCUUUGGUGUUA	547
MERS-CoV Сайт 17	GUUGUUAACAAGGCCAUUUUAUUGGUGUUG	548
MERS-CoV Сайт 18	GGUCCUGAUUAUGCUUACUUCAUUGGUGCUA	549
MERS-CoV Сайт 19	ACUAUUAAAGAAAUAUAGAUGGUGGUGCUA	550
MERS-CoV Сайт 20	AAUUGCGUGGAAUAUCCCUCUUAUGGUGUUU	551
MERS-CoV Сайт 21	UCCCUCUUAUGGUGUUUCGGGCCGUGGUGUUU	552
MERS-CoV Сайт 22	GCUAGCGAGCUAUCUAAUACUUUUGGUGCUA	553
MERS-CoV Сайт 23	CUCAAAAUGGCUGGCAUGCAUUUCGGUGCUU	554
CoV-HKU1 Сайт 01	AGUGAAGUUAAGCCCAAUCAUCUGGUGUUA	555
CoV-HKU1 Сайт 02	AAUCUUGAACAAAUCAUAUUCUUGGUGUUA	556
CoV-HKU1 Сайт 03	UUGAUUAUAUGCGUAUGCUAAUUGGUGUUG	557
CoV-HKU1 Сайт 04	AUAGAUGUUUUGCUUACUGUAGAUGGUGUUA	558
CoV-HKU1 Сайт 05	GGUAUUAAACAAGAAAGUCGUGUUGGUGUUG	559
CoV-HKU1 Сайт 06	GAUUUAGGUGUUCUUAUACAGAAUGGUGCUA	560
CoV-HKU1 Сайт 07	GCUAGUUUUAAGUUUAUGAUAAUGGUGUUG	561
CoV-HKU1 Сайт 08	CCACAUCCUUAUUGUUUAUCAGAUGGUGUUA	562
CoV-HKU1 Сайт 09	CAUUUGCAAUGGAUUGUUAUGUAUGGUGCUA	563
CoV-HKU1 Сайт 10	UUUUUUUCAUAUUGUAGGAAAUAUGGUGUUA	564
CoV-HKU1 Сайт 11	CCUACACUCCAAAUAUACUUUUGGUGUUG	565

CoV-HKU1 Сайт 12	UCUGACGUUUAUCAACAAUUGGCUGGUGUUA	566
CoV-HKU1 Сайт 13	AUGUAUAUUAUACACAUUAUGAUUGGUGUUA	567
CoV-HKU1 Сайт 14	UCUUCAACAAUUAGAUUGCAGGCUGGUGUUG	568
CoV-HKU1 Сайт 15	UAUUUAGAGUUGACUAAAAGUUGUGGUGUUG	569
CoV-HKU1 Сайт 16	ACUUUAGUAAAAGUAGGUUUAGUUGGUGUUU	570
CoV-HKU1 Сайт 17	CUUGUUAGACAAAUUUUUGUAGAUGGUGUUC	571
CoV-HKU1 Сайт 18	UUGAAGAGUAUAGCAGCUACUCGUGGUGUUC	572
CoV-HKU1 Сайт 19	AGUAUGAUGAUUUUGAGUGAUGAUGGUGUUG	573
CoV-HKU1 Сайт 20	UUUUGAUAAAUGAAUUAACUAAUGGUGUUU	574
CoV-HKU1 Сайт 21	CCAUUGCAAUAGGUUUUACAACUGGUGUUG	575
CoV-HKU1 Сайт 22	UGUAUCACACGAUGUAAUUUAGGUGGUGCUG	576
CoV-HKU1 Сайт 23	GUACUUUUUGAUGGUCGUGACAAUGGUGCUU	577
CoV-HKU1 Сайт 24	GAAGCUUUUAGAAAAGCAAGAAUUGGUGUUU	578
CoV-HKU1 Сайт 25	AGAAAUAGUACAACAUGGAAUGGUGGUGCUU	579
CoV-HKU1 Сайт 26	UUUACAGGUUAUUUCCUAAAUCUGGUGCUA	580
CoV-HKU1 Сайт 27	UAUUUUCAUUUUUUCAAGAACGUGGUGUUU	581
CoV-HKU1 Сайт 28	ACUCAAUCUUUUGCACCUAAUACUGGUGUUU	582
CoV-HKU1 Сайт 29	UAUUCUAACACUGAAGUUUCUACUGGUGUUU	583
CoV-HKU1 Сайт 30	UUACAACAAUUAUUUAAUAAAUUUGGUGCUA	584
CoV-HKU1 Сайт 31	GACACCUCUCAUAAGAAUAAUUUUGGUGUUA	585
CoV-HKU1 Сайт 32	CUUGCUGAAUUAGCCCCUACACCAGGUGCUU	586
HCV-1 Сайт 01	GAUGUAUGGAGAAAAGUAUCCAGUGGUGUUG	587
HCV-1 Сайт 02	GAAGGCAAAGACAGCUAUUGAAAUGGUGUUA	588
HCV-1 Сайт 03	GCAUCUUGUCUGGAGAGACAAUUUGGUGUUU	589
ZEB1 3' UTR	UGUUUGAAUAUGUGGUAACAUAUGAAGGA	590
E2F1 3' UTR	UGUGCAUGUACCGGGGAAUGAAGGU	591
HER3 3' UTR	UUCACAGGCACUCCUGGAGAUUAUGAAGGA	592
SHIP2 3' UTR	GGGGCGGGUGUCCGUGCCGGAAUUGAAGGA	593
CSNK1G1 3' UTR Сайт 01	UGAAUUUUCAUUCAUCUUCUCAG	594
CSNK1G1 3' UTR Сайт 02	AAGGUCUGAAAUAUCUUCUCA	595
CSNK1G1 3' UTR Сайт 03	AUGUGUGGAGUUACUCUUCUCAU	596
CSNK1G1 3' UTR Сайт 04	AAGCAUGGCUUGCAUUUCUCAAA	597
CSNK1G1 3' UTR Сайт 05	CAGCCAAGAAAACGUCUUCUCAG	598
CSNK1G1 3' UTR Сайт 06	GGUAGUUGACAUAUUUUCUCAAA	599
ARHGAP26 3' UTR Сайт 01	CGAGUUUUUGUCUUUCUUCUCAG	600
ARHGAP26 3' UTR Сайт 02	GAGAUACAAUCCAGUCUUCUCAU	601
ARHGAP26 3' UTR Сайт 03	UCUUAGAAUGUUCAGUUCUCAAU	602
ARHGAP26 3' UTR Сайт 04	UCACAUACUAUUACGCUUCUCA	603
ARHGAP26 3' UTR Сайт 05	AAGUCAGCAGGAUGUCUUCUCAC	604
RAB11FIP1 3' UTR	UGGGACCACUGUAAACUUCUCAG	605

Сайт 01		
RAB11FIP1 3' UTR Сайт 02	UGUAAACCUACCCAGCUUCUCAG	606
RAB11FIP1 3' UTR Сайт 03	AGACACAGGCAUGUGCUUCUCAG	607
RBJ 3' UTR Сайт 01	GAAGAGAGGUUCGUACUUCUCAU	608
RBJ 3' UTR Сайт 02	UUCUCAUAUAUUGAAUUCUCAAC	609
SERBP1 3' UTR Сайт 01	AAAAAUCUUUUUUCACUUCUCAU	610
SERBP1 3' UTR Сайт 02	CUACUCAAAAACACAACUUCUCAG	611
CTBP1 3' UTR	GAGGCAGUUGGCAAACUUCUCAG	612
CRKL 3' UTR	AUGGAAAGGGUCUCCUUCUCAU	613
ITGA3 3' UTR	UUCUUUGUAUAUAGGCUUCUCAC	614
ITGAV 3' UTR	UGUUUUUUGUCAUUGUUCUCAAG	615
LAMC1 3' UTR	GAGUUUCCUAGUGGGCUUCUCA	616
G6PC2 3' UTR	AUGUUUAUGUAACUCUUCUCAG	617
PPP2R5E 3' UTR	UGGACAGUAGAUGGACUUCUCAG	618
KLF17 3' UTR	GUCAGGGAAGAAAGACUUCUCA	619
MTDH 3' UTR сайт 01	UUAACAACAGUGCCCUGUUUACA	621
MTDH 3' UTR сайт 02	AGGAACAUGGCAGUAUGUUUAC	622
MTDH 3' UTR сайт 03	AACUGUCAUGGUUUAGUUUACA	623
IGF1R 3' UTR сайт	UUUUUUUUUUUUUUUUUAGGACACCGUUUACU	832
MET 3' UTR сайт	AAAGUGUUAUAUUUUUUUAUAAAAAUGUUUAU	833
IRS1 3' UTR сайт	UGGUACGAUGCAUCCAUUUCAGUUUGUUUACG	834
ACVR1	ACUCAAGACUCCCACUGUG	950
ASIC2	CGGGCGGGCGCCCCGCGGAGG	951
ATG14	CAGCGAUGAAGAAACCG	952
ATP1A1	GAGGCCUGCUUUUGAGAGGAA	953
B3GTNL1	UGGAGACUGUUUGGA	954
BANF1	ACUCCGGCGCUGUCUCGG	955
BPTF	AUGAUUGUUCAGAAUA	956
CASP8AP2	UGGAUGAUUGUUCAAAGA	957
CDX4	AUCUGGUUUCAGAAUC	958
CELF2	AGGAUUCAGAUUCUGUUUU	959
CHMP7	GCCACCGCCGCGCAGGCGCA	960
CKMT1B	ACUCAAGAUUCCCAGGAG	961
CLASP1 сайт 01	AUAGGAUUAGAUCGGUUU	962
CLASP1 сайт 02	CAGCCAGGAAGAAUACCU	963
CNOT3	UGGAAGAGGCCCGCCUGGC	964
COL15A1	CACGGAGGUCAGUUCAA	965
CYP3A4	AACAGCCUGUGCUGGCUA	966
DBET Сайт 01	AACACCGUGGCUGGCUA	967
DBET Сайт 02	ACGCGGGGUUGGGACGGGGUCGGGU	968
DBET Сайт 03	CAGGCGCAACCUCUCCUAGAAA	969
DBET Сайт 04	CAUGAAGGGGUGGAGCCUG	970
DBET Сайт 05	CCGGAACAUGCAGGGAAG	971
DBET Сайт 06	CCGGCCUGGGAUUCCUGC	972
DBET Сайт 07	CCGGGGAUCCCAGAGCCG	973
DBET Сайт 08	CUCCUGGCUGCACCUGCCGAGU	974
DBET Сайт 09	CUGCCUCUCCACCAGCCCA	975

DBET Сайт 10	CUGGGAUUCCUGCCUUCU	976
DBET Сайт 11	GAAAUGAACGAGAGCCACA	977
DBET Сайт 12	GCACCUGCCGCAGUGCACA	978
DBET Сайт 13	GCCAUUCAUGAAGGGGUG	979
DBET Сайт 14	GCCCCGGGGGAGCUGGAG	980
DBET Сайт 15	GCCUGCUGCUGGAUGA	981
DBET Сайт 16	GGCACACUCAAGACUCCCACGGAG	982
DBET Сайт 17	GGCACCCGGAAACAUGCAGGGAA	983
DBET Сайт 18	GGCCGGUGAGAGACUCC	984
DBET Сайт 19	GGCGGGAGGGAAGGCGGGCAGAGAU	985
DBET Сайт 20	GGGCGUGUCUCCGCCCC	986
DBET Сайт 21	UCCAGGCCGGUGAGAGACUC	987
DBET Сайт 22	UCCCACGGAGGUUCAGUUCCA	988
DBET Сайт 23	UCGGAAGAGGGCGCCUCGC	989
DBET Сайт 24	UGCGUUCCGCCGCCAGGCGCU	990
DBET сайт 25	CAGCGAGGAAGAAUACCG	991
DCAF15	GCCCCGGGGGAGCCGGAG	992
DCN	GUCUUUGAGAGGAUCCCUUU	993
DLX5	AUCUGGUUUCAGAAC	994
DUSP7	GGGCCCUUCUUGAAGGGGUG	995
DUX1	GAUGGCCCUCCUGACA	996
DUX4 Сайт 01	AACACCUGGCUGGCCUA	997
DUX4 Сайт 02	ACCUGCGCGCAGUGCGCACCCCG	998
DUX4 Сайт 03	ACCUUCCGACGCUGUCUAGG	999
DUX4 Сайт 04	ACGCGGGGUUGGGACGGGGUCGGGU	1000
DUX4 Сайт 05	AGCAGACCUGCGCGCAGUGCGCA	1001
DUX4 Сайт 06	AGCUCGCUGGCCUCUCUG	1002
DUX4 Сайт 07	AGUUCAGAGAUUAUUA AAAAUGCCC	1003
DUX4 Сайт 08	AUCUGGUUUCAGAAUC	1004
DUX4 Сайт 09	AUGAUUAGUUCAGAGAUUA	1005
DUX4 Сайт 10	AUGGCCCUCCCGACACCC	1006
DUX4 Сайт 11	CAGACCUGCGCGCAGU	1007
DUX4 Сайт 12	CAGGCGCAACCUCUCCUAGAAA	1008
DUX4 Сайт 13	CCACCUUCCGACGCUG	1009
DUX4 Сайт 14	CCGGCCUGGGAUUCCUGC	1010
DUX4 Сайт 15	CCGGGGAUCCAGAGCCG	1011
DUX4 Сайт 16	CCUCCCUGUGGAUCCUAU	1012
DUX4 Сайт 17	CCUGCCUCUCCACCAGCCC	1013
DUX4 Сайт 18	CCUGCGCGCAGUGCGCACCCCGGCUGACGUGC	1014
DUX4 Сайт 19	CCUGGAUGAUUAGUUC	1015
DUX4 Сайт 20	CGACACCUCGGACAGCA	1016
DUX4 Сайт 21	CGGAGACUCGUUUGGA	1017
DUX4 Сайт 22	CUGGAUUAGAGUUACAUCUCCUG	1018
DUX4 Сайт 23	CUGGGAUUCCUGCCUUCU	1019
DUX4 Сайт 24	CUGUGGAUCCUAUAG	1020
DUX4 Сайт 25	CUUCCGACGCUGUCUA	1021
DUX4 Сайт 26	GAGCCUGCUUUGAGCGGAA	1022
DUX4 Сайт 27	GAGCCUUUGAGAAGGAUCGCUUU	1023
DUX4 Сайт 28	GCCCCGGGGGAGCUGGAG	1024
DUX4 Сайт 29	GCCUGCUGCUGGAUGA	1025

DUX4 Сайт 30	GGCCCGGUGAGAGACUCC	1026
DUX4 Сайт 31	GGGAGCUCGCGUGGCCUCU	1027
DUX4 Сайт 32	GGGCGUGUCUCCGCCCC	1028
DUX4 Сайт 33	GUCCAGGAUUCAGAUCUGGUUU	1029
DUX4 Сайт 34	GUGGCAGGGCGCCCCGCGCAGG	1030
DUX4 Сайт 35	UACCAGCAGACCUGCGCGCAGU	1031
DUX4 Сайт 36	UCCCUGUGGAUCCUAU	1032
DUX4 Сайт 37	UCGGAAGAGGGCCGCCUCG	1033
DUX4 Сайт 38	UCUAGGCCCGGUGAGAGACU	1034
DUX4 Сайт 39	UGGAUGAUUAGUUCAGAG	1035
DUX4 сайт 40	CAGCGAGGAAGAAUACCG	1036
DUX5 Сайт 01	AUCUGGUUUCAGAAUC	1037
DUX5 Сайт 02	GAUGGCCCUCCUGACA	1038
EMILIN1	AUGGCCCCCCCGCACCCUC	1039
EPG5	CUGUGGUUUCAGAAUC	1040
FAM13A	ACUUUGAAAAGGAUCUCUUU	1041
FBX03	UGGAGAUUAGAUCAGAGUG	1042
FBXL22	CCUGCGCGCACUGCGCCU	1043
FMNL3	CAGAGGGGUGGAGCCUGU	1044
FREM2	CAUAAAGGGGUGGAACCUGU	1045
FRMPD2	CGGAGACUUUUGGA	1046
GADD45A	GUGGCAGGAGCAGCCCCG	1047
GID4	CCACCCCGCGCGUGCGCGCCCCG	1048
GJD3	UGAGGCGGGCGGCGCAGUGCGCCCCCG	1049
GMPR	CGCCGCCCGCGCAGGCGCCCCCGC	1050
GNAT1	CUUCGACGCUGUCA	1051
GOSR1	GCCAUUCAUGAUGGUGUG	1052
GPRC6A	AUGUUAGUUCAGAGAA	1053
HERC1	CUGGCCUCUCCACCAGCCUU	1054
HGF	AGGAUCAGAUCUGGUUU	1055
HOOK3	ACCACCAUGGCUGGCUA	1056
HOXC9	AUCUGGUUUCAGAAUC	1057
HSP40 Сайт 01	GCCUACCGCCGCCAGGCGCU	1058
HSP40 Сайт 02	GGUUUGAGUUACAUCUA	1059
HSP40 Сайт 03	UGGAGUCAGAUCUGGUUU	1060
IRF9 Сайт 01	CCUGGAAACAUGCAGGCAA	1061
IRF9 Сайт 02	CGACAGCCUGGACAGCAAC	1062
IRF9 Сайт 03	CUGGAAACAUGCAGGCAAG	1063
IRX5	UCGGAGGGCCGCCUCGAC	1064
ITGA10	UCUCCCUGUGGAUCCUCAU	1065
ITGA3 Сайт 01	CACUGAGGUCCAGUCCA	1066
ITGA9	CUGUGGAAUCCUAUAA	1067
KCNC3	GCCUGCUGCUGGAUGA	1068
KLHL3	GCCUUUGCUGCUGGAUGA	1069
KLK6	ACUCAAGAAUCCCCGGAG	1070
LARP6	ACCUUCCUACGUGCUAGG	1071
MALT1	CAGUUGCCUAGACCUGGAGCAGU	1072
MAP3K4	ACUCAAGCCCCACGGAG	1073
MAPK10	CACAGAGAUUUUUAAAUUCUU	1074
MIR4661	CUGUGGAUCCUGACAGA	1075

MIR8078 Сайт 01	GGCCCGGUGAGAGACUCC	1076
MIR8078 Сайт 02	UCUAGGCCCGGUGAGAGACU	1077
MTSS1	UUUGAGAAGGAUGUUUU	1078
NDUFAF6	CUCACCUCUCCUAGAAA	1079
NEBL	AAGAUGCAGAUUGGUUU	1080
NKX2-3	GGUAGGGACGGGGCGGGU	1081
NR2F1	CAGCGAGGAAGAAUGCCU	1082
PCID2	GCCAUUCAUGAGGGGUC	1083
PDE10A	CUGACCUGCCGCAGU	1084
PKD1L2	AACAGAGAUUAUGUAAAAUUGCCA	1085
PKHD1	GUCCAGGACUCACAGCUUGUUU	1086
PPP1R12B	GGAGGGAAGCGGGCAGAGU	1087
PTPRN2	CAGAAGGGGGGAGCCUG	1088
PYY	CAGCAGACCUGCCGCAGU	1089
RABGAP1L	GGAGAUAGAGUUACAUCUU	1090
rbck1	CCUGCGCCAGUGCGGACCU	1091
RFX3	UACCUUCGACACUGUCAGG	1092
RHBDF2	UGGCUUCCGCCGCCAGGCCU	1093
SCRIB	CUUCCAGACCUGUCUA	1094
SEMA3B	UGGGACGGGGUCGCGU	1095
SETD4	GAAAUGUACCAGAGCCACA	1096
SHFL	GGCUGAGCCGCGCAGUGCGGACCCUCGC	1097
SHH	GGGGGCGCCCGCGCAGG	1098
SLC37A4	AUGAUUAUUUAGAGUA	1099
SLC9A8	GGCUGGGAGGGGAAGGCGGGUCAGAGAU	1100
SMAD1	GGAUUGAGAUACAUCUG	1101
SPEF1	AGAUCGCGCAGUGCGCCCCAG	1102
SPRED3	CCUGCGCGCGUGCCAC	1103
ST3GAL6	GUGGCAGGCGCCGC	1104
STAG1	GGUUUAGAGUUACAUCU	1105
SUPV3L1 Сайт 01	CUGUGGAUCCUAUAA	1106
SUPV3L1 Сайт 02	GGCCUGUGGAUCCUAU	1107
TBC1D26	AUGGCCUUCUGACACCC	1108
TCEA2	UCUGGGCCCGGUGAGAGAC	1109
TCF3	CUGGCUGCCCUGCGUGCAGU	1110
TM6SF1	GGCUGGUUUCAGAAUC	1111
TMEM108	CUGAGACUCGUUGGA	1112
TMEM259	GCCUGCUGCUGGAUGA	1113
TNFSF4	CAGGAAGGGUGGAGCCUGC	1114
TNIP1	GCGGCAAGGCGCCGCGCAGG	1115
TRNP1	GAGGCCUGUUUGAGGGAA	1116
USH1G	CAUCCAGGGGUGGAGCCUG	1117
WRNIP1	ACCUUCAGACGUGUCUGAGG	1118
XIAP	AGAUUAGAGUUAUCUCCC	1119
ZNF574	UUGCCUCUCCAGCAGCCCU	1120

[00124] Состояние или заболевание, как описано в настоящем документе, может включать рак, неврологическое нарушение, фиброзное заболевание, рубцовое заболевание или аутоиммунное заболевание.

[00125] В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать

неврологическое нарушение. В некоторых случаях, неврологическое нарушение может включать приобретенную эпилептиформную афазию, острый диссеминированный энцефаломиелит, аденолейкодистрофию, агенез мозолистого тела, агнозию, синдром Айкарди, болезнь Александра, болезнь Альперса, перемежающуюся гемиплегию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (см. мотонейронную болезнь), анэнцефалию, синдром Ангельмана, ангиоматоз, аноксию, афазию, апраксию, арахноидальные кисты, арахноидит, мальформацию Арнольда-Киари, артериовенозную мальформацию, синдром Аспергера, атаксию-телеангиэктазию, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, аутизм, нарушение слуховой обработки, вегетативную дисфункцию, боль в спине, болезнь Баттена, болезнь Беше, паралич Белла, доброкачественный эссенциальный блефароспазм, доброкачественную очаговую амиотрофию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, двустороннюю лобно-теменную полимикрогирию, болезнь Бинсвангера, блефароспазм, синдром Блоха-Сульцбергера, травму плечевого сплетения, абсцесс головного мозга, повреждение головного мозга, травму головного мозга, опухоль головного мозга, синдром Брауна-Секварда, болезнь Канавана, синдром запястного канала (CTS), каузалгию, центральный болевой синдром, миелиолиз центрального моста, центроядерную миопатию, краниальное нарушение, церебральную аневризму, церебральный атеросклероз, церебральную атрофию, церебральный гигантизм, церебральный паралич, болезнь Шарко-Мари-Тута, мальформацию Киари, хорею, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хроническую боль, хронический регионарный болевой синдром, синдром Коффина-Лоури, кому, включая персистирующее вегетативное состояние, врожденную лицеваю диплегию, кортикобазальную дегенерацию, краниальный артериит, краниосиностоз, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, кумулятивные травматические нарушения, синдром Кушинга, цитомегалию (CIBD), цитомегаловирусную инфекцию, синдром Денди-Уокера, болезнь Доусона, синдром Де Морсье, паралич Дежерина-Клумпке, болезнь Дежерина-Соттаса, синдром задержки фазы сна, деменцию, дерматомиозит, неврологическую диспраксию, диабетическую нейропатию, диффузный склероз, дизавтономию, дискалькулию, дисграфию, дислексию, дистонию, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром пустого турецкого седла, энцефалит, энцефалоцеле, энцефалотригеминальный ангиоматоз, энкопрез, эпилепсию, паралич Эрба, эритромелалгию, эссенциальный тремор, болезнь Фабри, синдром Фара, обмороки, семейный спастический паралич, фебрильные судороги, синдром Фишера, атаксию Фридрейха, FART синдром, болезнь Гоше, синдром Герстмана, гигантоклеточный артериит, болезнь гигантоклеточных включений, глобально-клеточную лейкодистрофию, гетеротопию серого вещества, синдром Гийена-Барре, миелопатию, ассоциированную с HTLV-1, болезнь Халлервордена-Шпатца, травму головы, головную боль, гемифациальный спазм, наследственную спастическую параплегию, болезнь Рефсума, синдром Ханта, опоясывающий герпес, синдром Хираямы, голопрозэнцефалию, болезнь Хантингтона, гидроанэнцефалию, гидроцефалию, гиперкортицизм, гипоксию,

иммуноопосредованный энцефаломиелит, миозит с включенными тельцами, недержание пигмента, детскую болезнь накопления фитановой кислоты, ювенильную форму болезни Рефсума, ювенильные спазмы, воспалительную миопатию, внутричерепную кисту, внутричерепную гипертензию, синдром Жубера, синдром Кернса-Сейра, болезнь Кеннеди, синдром Кинсборна, синдром Клиппеля-Фейля, болезнь Краббе, болезнь Кугельберга-Веландера, болезнь Куру, болезнь Лафора, миастенический синдром Ламберта-Итона, синдром Ландау-Клеффнера, латеральный медулярный (Валленберга) синдром, нарушение обучаемости, болезнь Лея, синдром Леннокса-Гасто, синдром Леша-Нихана, лейкодистрофию, деменцию с тельцами Леви, лиссэнцефалию, бодрствующую кому, болезнь Лу Герига, болезнь поясничного отдела позвоночника, болезнь Лайма - неврологические последствия, болезнь Мача-до-Жозефа (спиноцеребеллярную атаксию 3 типа), макроэнцефалию, лейциноз, мегалэнцефалию, синдром Мелькерссона-Розенталя, болезнь Меньера, менингит, болезнь Менкеса, метахроматическую лейкодистрофию, микроцефалию, мигрень, синдром Миллера-Фишера, микроинсульты, митохондриальные миопатии, синдром Мебиуса, мономерную амиотрофию, болезнь мотонейронов, нарушение двигательных навыков, болезнь мойя-мойя, мукополисахаридозы, мультиинфарктную деменцию, многоочаговую моторную невропатию, рассеянный склероз, мультисистемную атрофию, мышечную дистрофию, миалгический энцефаломиелит, миастению гравис, миелнокластный диффузный склероз, миоклоническую энцефалопатию младенцев, миоклонус, миопатию, миотубулярную миопатию, врожденную миотонию, нарколепсию, нейрофиброматоз, злокачественный нейрорептический синдром, неврологические проявления AIDS, неврологические последствия волчанки, нейромитонию, нейрональный цероидный липофусциноз, нарушения миграции нейронов, болезнь Нимана-Пика, синдром не 24-часового цикла сна и бодрствования, нарушение невербального обучения, синдром О'Салли-ван-Маклауда, затылочную невралгию, скрытую дизрафию спинного мозга, синдром Отахара, оливопонтocerebellарную атрофию, опсо-миоклональный синдром, неврит зрительного нерва, ортостатическую гипотензию, синдром профессиональной перегрузки, палинопсию, парестезию, болезнь Паркинсона, врожденную парамитонию, паранеопластические заболевания, пароксизмальные приступы, синдром Парри-Ромберга, синдром Ромберга, болезнь Пелизеуса-Мерцбахера, периодические параличи, периферическую невропатию, стойкое вегетативное состояние, первазивные неврологические нарушения, световой чихательный рефлекс, болезнь накопления фитановой кислоты, болезнь Пика, защемление нерва, опухоли гипофиза, PMG, полиомиелит, полимикрогирию, полимиозит, порэнцефалию, пост-полиомиелитный синдром, постгерпетическую невралгию (PHN), постинфекционный энцефаломиелит, постуральную гипотензию, синдром Прадера-Вилли, первичный латеральный склероз, прионные заболевания, прогрессирующую гемифациальную атрофию, также известную как синдром Ромберга, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, прогрессирующую склерозирующую полиодистрофию, прогрессирующий надъядерный

паралич, идиопатическую внутричерепную гипертензию, синдром Рэмси-Ханта (тип I и тип II), энцефалит Расмуссена, синдром рефлекторной симпатической дистрофии, болезнь Рефсума, повторяющиеся двигательные нарушения, повторяющиеся стрессовые травмы, синдром беспокойных ног, ретровирус-ассоциированную миелопатию, синдром Ретта, синдром Рея, синдром Ромберга, бешенство, пляску Святого Вита, болезнь Сандхоффа, шизофрению, болезнь Шильдера, шизэнцефалию, дисфункцию сенсорной интеграции, септооптическую дисплазию, посткоммоционный синдром, опоясывающий лишай, синдром Шая-Дрейгера, синдром Шегрена, апноэ во сне, сонную болезнь, чихание, синдром Сотоса, спастичность, расщелину позвоночника, травму спинного мозга, опухоли спинного мозга, спинальную мышечную атрофию, стеноз позвоночника, синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского, см. прогрессирующий надъядерный паралич, спино-мозжечковую атаксию, синдром скованности, инсульт, синдром Стерджа-Вебера, подострый склерозирующий панэнцефалит, подкорковую атеросклеротическую энцефалопатию, поверхностный сидероз, хорею Сиденхема, обмороки, синестезию, синингомиелию, позднюю дискинезию, болезнь Тея-Сакса, височный артериит, синдром фиксированного спинного мозга, болезнь Томсена, синдром грудного выхода, тик Дулуро, паралич Годда, синдром Туретта, транзиторную ишемическую атаку, трансмиссивные губкообразные энцефалопатии, поперечный миелит, черепно-мозговую травму, тремор, невралгию тройничного нерва, тропический спастический парапарез, трипаносомоз, туберозный склероз, васкулит, включая височный артериит, болезнь фон-Гиппеля-Линдау (VHL), вилюйский энцефаломиелит (VE), синдром Валленберга, болезнь Верднига-Хоффмана, синдром Веста, хлыстовую травму, синдром Вильямса, болезнь Вильсона, X-сцепленную спинальную и бульбарную мышечную атрофию и синдром Зеллвегера. Неврологические состояния могут включать двигательные нарушения, например, множественную системную атрофию (MSA).

[00126] В некоторых случаях, заболевание или состояние может представлять собой аутоиммунное заболевание. В некоторых случаях, аутоиммунное заболевание может включать острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, аллергическую астму, аллергический ринит, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилоартрит, анти-GBM/анти-ТВМ нефрит, антифосфолипидный синдром (APS), аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную дизавтономию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (АТР), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аксональные и нейрональные невропатии, болезнь Бало, болезнь Беше, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемена, глютенную спру (не-тропическую), болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (СIDP), хронический

рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Штрауса, рубцующийся пемфигоид/доброкачественный слизистый пемфигоид, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, болезнь CREST, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, демиелинизирующие невропатии, дерматомиозит, болезнь Девика (оптиконеуромиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эвана, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпура Хенока-Шонизэйна, герпес беременных, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), IgA нефропатию, иммунорегуляторные липопроотеины, миозит с тельцами включения, инсулинозависимый диабет (1 типа), интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический ангиит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, деревянистый конъюнктивит, линейную болезнь IgA (LAD), красную волчанку (SLE), болезнь Лайма, болезнь Меньера, микроскопический полиангит, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи-Габермана, рассеянный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, оптиконеуромиелит (Девика), нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные нейропсихиатрические нарушения, связанные со стрептококком), паранеопластическую дегенерацию мозжечка, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, синдром Парсоннеджа-Тернера, парспланит (периферический увеит), пузырчатку, периферическую невропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, синдром POEMS, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардотомный синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, чистую эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, абдоминальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Слогрена, аутоиммунитет сперматозоидов и яичек, синдром ригидности, подострый бактериальный эндокардит (SBE), симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточные артерии, тромбоцитопеническую пурпуру (ТПР), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго или гранулематоз Вегенера, хронический активный гепатит, первичный билиарный

цирроз, хроническую кардиомиопатию, миокардит, аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа (APS-I), муковисцидоз, васкулиты, приобретенный гипопаратиреоз, ишемическую болезнь сердца, листовидную пузырчатку, вульгарную пузырчатку, энцефалит Расмуссена, аутоиммунный гастрит, инсулино-гипогликемический синдром (болезнь Хирата), инсулинорезистентность типа В, акантоз, системную красную волчанку (SLE), пернициозную анемию, резистентный к терапии артрит Лайма, полинейропатию, демиелинизирующие заболевания, атопический дерматит, аутоиммунный гипотиреоз, витилиго, офтальмопатию, ассоциированную с щитовидной железой, аутоиммунную глютенную болезнь, дефицит АСТН, дерматомиозит, синдром Шегрена, системную склеродермию, прогрессирующую системную склеродермию, очаговую склеродермию, первичный антифосфолипидный синдром, хроническую идиопатическую крапивницу, синдромы соединительной ткани, некротизирующий и серповидный гломерулонефрит (NCGN), системный васкулит, синдром Рейно, хронические заболевания печени, висцеральный лейшманиоз, аутоиммунный дефицит С1, мембранопротериативный гломерулонефрит (MPGN), пролонгированное время свертывания крови, иммунодефицит, атеросклероз, нейропатию, паранеопластическую пузырчатку, паранеопластический синдром ригидного человека, паранеопластический энцефаломиелит, подострую вегетативную невропатию, ретинопатию, ассоциированную с раком, паранеопластическую опсо-миоклоническую атаксию, синдром нижних мотонейронов и миастенический синдром Ламберта-Итона.

[00127] В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать СПИД, сибирскую язву, ботулизм, бруцеллез, мягкий шанкр, хламидийную инфекцию, холеру, кокцидиоидомикоз, криптоспориоз, циклоспориоз, дифтерию, эрлихиоз, арбовирусный энцефалит, энтерогеморрагическую *Escherichia coli*, лямблиоз, гонорею, лихорадку денге, гемофильную инфекцию, болезнь Хансена (проказу), хантавирусный легочный синдром, гемолитико-уремический синдром, гепатит А, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, легионеллез, листериоз, болезнь Лайма, малярию, корь. Менингококковая инфекция, свинка, коклюш (судорожный кашель), чума, паралитический полиомиелит, орнитоз, лихорадка Q, бешенство, пятнистая лихорадка скалистых гор, краснуха, синдром врожденной краснухи, шигеллез, оспа, стрептококковая инфекция (инвазивная группа А), синдром стрептококкового токсического шока, стрептококковая пневмония, сифилис, столбняк, синдром токсического шока, трихинеллез, туберкулез, туляремия, брюшной тиф, золотистый стафилококк со средней устойчивостью к ванкомицину, ветряная оспа, желтая лихорадка, вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), геморрагическая лихорадка Эбола, эхинококкоз, вирус Хендра, обезьянья оспа человека, грипп А, грипп В, H5N1, лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка Маргург, вирус Нипах, лихорадка О'Ньонг, лихорадка долины Рифт, герпес, HIV, генотип 1 HCV, генотип 2 HCV, генотип 3 HCV, генотип 4 HCV, генотип 5 HCV, генотип 6 HCV, SARS-CoV-2 (COVID-19), SARS-CoV (SARS), MERS-CoV (MERS), коронавирусы 229E, коронавирусы NL63, коронавирусы OC43, CoV-HKU1

(НКУ1), альфа-коронавирус, бета-коронавирус, венесуэльский конский энцефалит и вирус Западного Нила.

[00128] В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать фиброзное заболевание, рубцовое заболевание или оба. В некоторых случаях, фиброзное заболевание или рубцовое заболевание может включать легочный фиброз, кистозный фиброз, идиопатический легочный фиброз, радиационно-индуцированный фиброз, миокардиальный фиброз, мостовидный фиброз, цирроз печени, глиоз, артериальную жесткость, артрофиброз, болезнь Крона, контрактуру Дюпюитрена, келоид фиброз средостения, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз, ретроперитонеальный фиброз, склеродермию/системный склероз и адгезивный капсулит.

В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать рак. В некоторых случаях, рак может включать рак щитовидной железы, рак коры надпочечников, рак анального канала, апластическую анемию, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, метастазы в кости, рак центральной нервной системы (ЦНС), рак периферической нервной системы (ПНС), рак молочной железы, болезнь Кастлемана, рак шейки матки, детскую неходжкинскую лимфому, лимфому, рак толстой и прямой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, опухоли семейства Юинга (например, саркому Юинга), рак глаза, рак желчного пузыря, желудочно-кишечные карциноидные опухоли, гастроинтестинальные стромальные опухоли, гестационную трофобластную болезнь, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Ходжкина, саркому Капоши, рак почки, рак гортани и гортаноглотки, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, детский лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, рак печени, рак легкого, карциноидные опухоли легких, неходжкинскую лимфому, рак молочной железы у мужчин, злокачественную мезотелиому, множественную миелому, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные заболевания, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, рак полости рта и ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, ретинобластома, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому (рак мягких тканей у взрослых), меланому кожи, немеланомный рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак тимуса, рак матки (например, саркому матки), рак влагалища, рак вульвы или макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых случаях, рак может быть выбран из списка, который ведет Национальный институт рака (<https://www.cancer.gov/types>).

[00129] Состояние или заболевание, описанные в настоящем документе, могут включать гиперпролиферативные нарушения. Злокачественные гиперпролиферативные заболевания можно разделить на группы риска, такие как группа низкого риска и группа риска от среднего до высокого. Гиперпролиферативные нарушения могут включать, но не ограничены ими, рак, гиперплазию или неоплазию. В некоторых случаях, гиперпролиферативный рак может представлять собой рак молочной железы, такой как

протоковая карцинома в протоковой ткани молочной железы, медуллярные карциномы, коллоидные карциномы, тубулярные карциномы и воспалительный рак молочной железы; рак яичников, включая эпителиальные опухоли яичников, такие как аденокарцинома яичника и аденокарцинома, мигрировавшая из яичника в брюшную полость; рак матки; рак шейки матки, такой как аденокарцинома в эпителии шейки матки, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак предстательной железы, такой как рак предстательной железы, выбранный из следующих: аденокарцинома или аденокарцинома, которая мигрировала в кость; рак поджелудочной железы, такой как эпителиоидная карцинома в ткани протока поджелудочной железы и аденокарцинома в протоке поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, такой как переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря, уротелиальные карциномы (переходно-клеточные карциномы), опухоли в уротелиальных клетках, которые выстилают мочевой пузырь, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы и мелкоклеточные раки; лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественная миелома (MM) и миелодиспластический синдром (MDS); рак кости; рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), который можно разделить на плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный недифференцированный рак, и мелкоклеточный рак легкого; рак кожи, такой как базально-клеточная карцинома, меланома, плоскоклеточная карцинома и актинический кератоз, который может быть состоянием кожи, которое иногда развивается в плоскоклеточную карциному; ретинобластому глаза; кожную или внутриглазную (глазная) меланома; первичный рак печени (рак, который начинается в печени); рак почки; лимфому, связанную с синдромом аутоиммунной недостаточности (СПИД), такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная иммунобластная лимфома и мелкоклеточная лимфома с нерасщепленными клетками; саркому Капоши; вирусно-индуцированные виды рака, включая вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и гепатоцеллюлярную карциному; лимфотропный вирус человека типа 1 (HTLV-1) и Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых; вирус папилломы человека (HPV) и рак шейки матки; рак центральной нервной системы (ЦНС), такой как первичная опухоль головного мозга, которая включает глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиомы, эпендимомы, менингиомы, лимфомы, шванномы и медуллобластомы; раковые заболевания периферической нервной системы (ПНС), такие как невриномы слухового нерва и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественные фиброзные цитомы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы, злокачественные менингиомы, злокачественные мезотелиомы и злокачественные смешанные мюллеровы опухоли; рак ротовой полости и ротоглотки, такой как рак

гортани, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфомы, стромальные опухоли желудка и карциноидные опухоли; рак яичка, такой как опухоли зародышевых клеток (GCT), которые включают семиномы и не семиномы, и стромальные опухоли гонад, которые включают опухоли из клеток Лейдига и опухоли из клеток Сертоли; рак тимуса, такой как тимомы, карциномы тимуса, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, карциноиды или карциноидные опухоли; рак прямой кишки; и рак толстой кишки. В некоторых случаях, заболевания, стратифицированные, классифицированные, охарактеризованные или диагностированные с помощью способов по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, заболевания щитовидной железы, такие как, например, доброкачественные заболевания щитовидной железы, включая, помимо прочего, фолликулярные аденомы, аденомы из клеток Гюртля, лимфоцитарный тиреоидит и гиперплазию щитовидной железы. В некоторых случаях, заболевания, стратифицированные, классифицированные, охарактеризованные или диагностированные с помощью способов по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, злокачественные заболевания щитовидной железы, такие как, например, фолликулярная карцинома, фолликулярный вариант папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярная карцинома и папиллярная карцинома.

[00130] Состояния или заболевания по настоящему изобретению могут включать генетическое нарушение. Генетическое нарушение может представлять собой заболевание, вызванное аномалиями в генах или хромосомах. Генетические нарушения можно разделить на две категории: единичные генные нарушения и мультифакториальные и полигенные (комплексные) нарушения. Нарушение одного гена может быть результатом одного мутировавшего гена. Наследование одного гена может включать, помимо прочего, аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, X-сцепленное доминантное, X-сцепленное рецессивное, Y-сцепленное и митохондриальное наследование. В некоторых случаях, одна мутировавшая копия гена может быть необходима для того, чтобы у человека возникло аутосомно-доминантное заболевание. Примеры аутосомно-доминантного типа нарушения могут включать, помимо прочего, болезнь Хантингтона, нейрофиброматоз 1, синдром Марфана, наследственный неполипозный колоректальный рак или наследственные множественные экзостозы. При аутосомно-рецессивных нарушениях, две копии гена могут быть мутированы, чтобы у субъекта возникло аутосомно-рецессивное нарушение. Примеры этого типа нарушения могут включать, помимо прочего, муковисцидоз, серповидно-клеточную анемию (также частичную серповидно-клеточную анемию), болезнь Тея-Сакса, болезнь Ниманна-Пика или спинальную мышечную атрофию. X-сцепленные доминантные нарушения вызываются мутациями в генах X-хромосомы, например, X-сцепленный гипофосфатемический рахит. Некоторые X-сцепленные доминантные состояния, такие как синдром Ретта, синдром недержания пигмента 2 типа и синдром Айкарди, могут привести к летальному исходу. X-сцепленные рецессивные нарушения также вызываются мутациями в генах на X-хромосоме. Примеры этого типа нарушения могут включать, помимо прочего, гемофилию

А, мышечную дистрофию Дюшенна, красно-зеленую цветовую слепоту, мышечную дистрофию и андрогенетическую алопецию. Y-сцепленные нарушения вызываются мутациями Y-хромосомы. Примеры могут включать, но не ограничены ими, мужское бесплодие и гипертрихоз ушной раковины. Генетическое нарушение митохондриального наследования, также известное как материнское наследование, может распространяться на гены в митохондриальной ДНК, например, при наследственной оптической нейропатии Лебера.

[00131] Генетические нарушения также могут быть сложными, многофакторными или полигенными. Полигенные генетические нарушения могут быть связаны с воздействием нескольких генов в сочетании с образом жизни и факторами окружающей среды. Хотя сложные генетические нарушения могут группироваться в семьях, они не имеют четкой модели наследования. Многофакторные или полигенные нарушения могут включать болезни сердца, диабет, астму, аутизм, аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, рак, цилиопатии, расщепление неба, гипертонию, воспалительные заболевания кишечника, умственную отсталость или ожирение.

[00132] Другие генетические нарушения могут включать, но не ограничены ими, синдром делеции 1p36, дефицит 21-гидроксилазы, синдром делеции 22q11.2, ацерулоплазминемия, ахондрогенез, тип II, ахондроплазию, острую перемежающуюся порфирию, дефицит аденилосукцинатазиы, адренолейкодистрофию, болезнь Александера, алкаптонурию, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром Альстрома, болезнь Альцгеймера (1, 2, 3 и 4 типа), несовершенный амелогенез, боковой амиотрофический склероз, боковой амиотрофический склероз 2 типа, боковой амиотрофический склероз 4 типа, боковой амиотрофический склероз 4 типа, синдром нечувствительности к андрогенам, анемию, синдром Ангельмана, синдром Аперта, атаксию-телеангиэктазию, синдром Бере-Стивенсона, синдром извилистых кожных покровов, синдром Бенджамина, бета-талассемию, дефицит биотимидазы, синдром Берта-Хогга-Дьюба, рак мочевого пузыря, синдром Блума, заболевания костей, рак молочной железы, камптомелическую дисплазию, болезнь Канавана, рак, целиакию, хроническую гранулематозную болезнь (CGD), болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута 1 типа, болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа, болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа, болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа, синдром Коккейна, синдром Коффина-Лоури, коллагенопатии II и XI типа, колоректальный рак, врожденное отсутствие семявыводящих протоков, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков, врожденный диабет, врожденную эритропоэтическую порфирию, врожденный порок сердца, врожденный гипотиреоз, заболевание соединительной ткани, синдром Каудена, синдром кошачьего крика, болезнь Крона, фиброзитоз, синдром Крузона, крузонодермоскелетный синдром, муковисцидоз, синдром де Груши, дегенеративные заболевания нервов, болезнь Дента, нарушения развития, синдром Ди-Джорджа, дистальную спинальную мышечную атрофию V типа, синдром Дауна, карликовость, синдром Элерса-Данлоса, синдром Элерса-Данлоса по типу артрохалазии, синдром Элерса-Данлоса по классическому типу, синдром Элерса-Данлоса

по типу дерматопараксиса, синдром Элерса-Данлоса по типу кифосколиоза, сосудистый тип, эритропозитическую протопорфирию, болезнь Фабри, травмы и нарушения лица, тромбофилию Лейдена фактора V, семейный аденоматозный полипоз, семейную дизавтономию, анемию Фанкони, синдром FG, синдром ломкой X-хромосомы, атаксию Фридрейха, атаксию Фридрейха, дефицит G6PD, галактоземию, болезнь Гоше (тип 1, 2 и 3), генетические заболевания головного мозга, глициновую энцефалопатию, гемохроматоз 2 типа, гемохроматоз 4 типа, ихтиоз Арлекина, пороки развития головы и головного мозга, нарушения слуха и глухоту, проблемы со слухом у детей, гемохроматоз (неонатальный, 2 типа и 3 типа), гемофилию, гепатозритропозитическую порфирию, наследственную копропорфирию, наследственные множественные экзостозы, наследственную невропатию со склонностью к сдавливанию, наследственный неполипозный колоректальный рак, гомоцистинурию, болезнь Хантингтона, синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда, гипероксалурию, первичную, гиперфенилаланинемию, гипохондрогенез, гипохондроплазию, idic15, недержание пигмента, детскую болезнь Гоше, восходящий наследственный спастический паралич с началом в детском возрасте, бесплодие, синдром Джексона-Вейса, синдром Жубера, ювенильный первичный боковой склероз, болезнь Кеннеди, синдром Клайнфельтера, дисплазию Книста, болезнь Краббе, нарушение обучаемости, синдром Леша-Нихана, лейкодистрофии, синдром Ли-Фраумени, дефицит липопротеинлипазы, семейный, нарушения мужских половых органов, синдром Марфана, синдром МакКьюна-Олбрайта, синдром Маклеода, средиземноморскую лихорадку, семейную, болезнь Менкеса, синдром Менкеса, нарушения обмена веществ, метгемоглобинемию бета-глобинового типа, метгемоглобинемию врожденную метгемоглобинемию, метилмалоновую ацидемию, микросиндром, микроцефалию, двигательные нарушения, синдром Мовата-Уилсона, мукополисахаридоз (MPS I), синдром Мюнке, мышечную дистрофию, мышечную дистрофию типа Дюшенна и Беккера, мышечную дистрофию, типов Дюшенна и Беккера, миотоническую дистрофию, миотоническую дистрофию 1 и 2 типа, неонатальный гемохроматоз, нейрофиброматоз, нейрофиброматоз 1, нейрофиброматоз 2, нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа, неврологические заболевания, нервно-мышечные нарушения, болезнь Ниманна-Пика, некетолическую гиперглицинемию, внесиндромную глухоту, аутосомно-рецессивную внесиндромную глухоту, синдром Нунана, несовершенный остеогенез (I типа и III типа), отоспондиломегаэпифизарную дисплазию, нейродегенерацию, связанную с пантотенаткиназой, синдром Патау (трисомия 13), синдром Пендреда, синдром Пейтца-Егерса, синдром Пфайффера, фенилкетонурию, порфирию, позднюю кожную порфирию, синдром Прадера-Вилли, первичную легочную гипертензию, прионную болезнь, прогерия, пропионовую ацидемию, дефицит белка C, дефицит белка S, псевдобольше Гоше, эластическую псевдоксантому, заболевания сетчатки, ретинобластому, ретинобластому FA - атаксию Фридрейха, синдром Ретта, синдром Рубинштейна-Тайби, болезнь Сандхоффа, сенсорную и вегетативную невропатию III типа, серповидно-клеточную анемию, регенерацию скелетных мышц, нарушения пигментации кожи,

синдром Смита-Лемли-Опица, нарушения речи и коммуникации, спинальную мышечную атрофию, спинально-бульбарную мышечную атрофию, спиноцереbellарную атаксию, спондилоэпиметафизарную дисплазию по типу Струдвика, врожденную спондилоэпифизарную дисплазию, синдром Стиклера, синдром Стиклера COL2A1, болезнь Тея-Сакса, дефицит тетрагидробиоптерина, танатофорную дисплазию, тиамин-зависимую мегалобластную анемию с сахарным диабетом и нейросенсорной глухотой, заболевания щитовидной железы, синдром Туретта, синдром Тричера-Коллинза, синдром тройной X, туберозный склероз, синдром Тернера, синдром Ушера, пеструю порфирию, болезнь фон Хиппеля-Линдау, синдром Ваарденбурга, синдром Вайсенбахера-Цвеймюллера, болезнь Вильсона, синдром Вольфа-Хиршхорна, пигментную ксеродерму, тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой, сидеробластную анемию, сцепленную с X-хромосомой, или спино-бульбарную мышечную атрофию, сцепленную с X-хромосомой.

[00133] Как используется в настоящем документе, вторая терапия может включать химиотерапию, облучение, трансплантацию костного мозга, иммунотерапию, гормональную терапию, криотерапию, хирургическую процедуру (такую как резекция опухоли) или любую их комбинацию. Вторая терапия может включать введение фармацевтической композиции, такой как малая молекула. Вторая терапия может включать введение фармацевтической композиции, такой как одно или несколько противовирусных лекарственных средств, например, интерферона, осельтамивира, рибавирина, даклатавира, софосбувира, велпатасвира, воксилапресвира, ремдесивира, индометацина или любой их комбинации. Вторая терапия может включать введение фармацевтической композиции, такой как один или несколько антибиотиков. Вторая терапия может включать введение миорелаксанта, антидепрессанта, стероида, опиоида, терапевтического агента на основе каннабиса, ацетаминофена, нестероидного противовоспалительного средства, нейропатического средства, каннабиса, прогестина, прогестерона, или любой их комбинации. Невропатический агент может включать габапентин. Нестероидное противовоспалительное средство может включать напроксен, ибупрофен, ингибитор COX-2 или любую их комбинацию. Вторая терапия может включать введение биологического агента, клеточную терапию, терапию регенеративной медицины, тканевую инженерию, трансплантацию стволовых клеток или любую их комбинацию. Вторая терапия может включать медицинскую процедуру. Медицинская процедура может включать эпидуральную инъекцию (такую как инъекция стероидов), иглоукалывание, физические упражнения, физиотерапию, ультразвук, хирургическую терапию, мануальную терапию, остеопатическую манипуляцию, химионуклеолиз или любую их комбинацию. Вторая терапия может включать использование вспомогательного дыхательного устройства или аппарата искусственной вентиляции легких. Вторая терапия может включать введение регенеративной терапии или иммунотерапии, такой как белок, стволовая клетка, клетка пуповинной крови, ткань пуповины, ткань или любая их комбинация. Вторая терапия может включать биоаналог.

[00134] Термин «фрагмент», используемый в настоящем документе, может быть частью последовательности, подмножеством, которое может быть короче, чем полноразмерная последовательность. Фрагмент может быть частью гена. Фрагмент может быть частью пептида или белка. Фрагмент может быть частью аминокислотной последовательности. Фрагмент может быть частью олигонуклеотидной последовательности. Фрагмент может быть менее примерно: 20, 30, 40, 50 аминокислот в длину. Фрагмент может быть менее примерно: 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 олигонуклеотидов в длину.

[00135] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, включают способы выявления мутаций или модификаций направляющей цепи, которые могут повышать терапевтическую эффективность за счет улучшенного нокдауна (по меньшей мере, частичного или полного) одной или нескольких мишеней. В настоящем документе также описаны модификации последовательности пассажирской цепи. В настоящем документе также описаны химические модификации одной или нескольких обеих цепей. Конструкции или миметики, описанные в настоящем документе, могут содержать одно или несколько изменений последовательности в направляющей цепи, которые могут ограничить распознавание мишени в отношении предпочтительной мРНК-мишени среди множества мРНК-мишеней. Такие конструкции или миметики могут повышать стабильность, по меньшей мере, частично снижать или устранять иммунную стимуляцию, улучшать фармакологическую активность, сохранять один или несколько эффектов политаргетирования, или любую их комбинацию.

[00136] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут включать миметики miR (такие как миметики miR-30, miR-29, miR-26, miR-27, miR-101, miR-145, miR-205, miR-338 и miR-375), обладающие улучшенной стабильностью, безопасностью и/или активностью по сравнению с сопоставимой miR (такой как miR-30, miR-29, miR-26, miR-27, miR-101, miR-145, miR-205, miR-338 и miR-375).

[00137] Миметики могут быть идентифицированы с помощью интеллектуального дизайна, тестирования одного или нескольких паттернов химической модификации, мутации последовательности в пассажирских цепях, которые могут улучшить комплементарность миметика или изменить структуру дуплекса миметика, и мутации последовательности направляющей цепи, которая может дать преимущества в активности. В некоторых случаях, мутация последовательности в направляющей цепи может выйти за рамки использования существующей в природе направляющей последовательности и перейти к использованию миметиков. Например, изменения последовательности могут адаптировать активность цепи к предпочтительным последующим мишеням, таким как клинические мишени.

[00138] Поскольку миРНК группируются в семейства на основе сходства последовательностей, мутантные последовательности могут быть «не существующими в природе» или «искусственными» членами семейства миРНК.

[00139] Семейство микроРНК (миРНК) miR-30 может включать 5 членов семейства

у человека (т.е. miR-30a, miR-30b, miR-30c-1, miR-30c-2, miR-30d и miR-30e). Это семейство может обладать супрессорной активностью при некоторых типах рака и подавлять фиброз, рубцевание или оба. Например, подавление miR-30 может быть связано с плохим исходом у пациентов с рецидивирующим раком головы и шеи. Таким образом, семейство miR-30 является идеальным кандидатом для заместительной терапии миРНК. Однако разработка миметиков miR-30 в новые кандидаты в лекарственные средства может включать преодоление фармакологических барьеров для терапевтического применения, таких как: (i) врожденная метаболическая нестабильность, легко разрушаемая различными нуклеазами, обнаруженными в биологических жидкостях; (ii) содержание паттернов последовательностей (например, CpG-мотивов) и структур, которые могут быть естественными лигандами для клеточных рецепторов (т. е. семейства TLR, RIG-I-подобных рецепторов и других РНК-сенсоров), которые запускают врожденный иммунный ответ, что может привести к токсичности *in vivo*; (iii) плохая фармакология в отношении активности и/или эффективности существующей в природе последовательности миРНК могут быть изначально не оптимизированы для миметиков; (iv) доставка *in vivo* к больным тканям или тканям-мишеням; (v) или любая их комбинация.

[00140] Семейство микроРНК (миРНК) miR-29 может включать 4 члена семейства у человека (т.е. miR-29a, miR-29b-1, miR-29b-2 и miR-29c). Это семейство может обладать активностью супрессора опухоли при нескольких типах рака, противовирусной активностью и подавлением фиброза, рубцевания или обоих. Например, сверхэкспрессия miR-29 может быть связана с уменьшением распространенности вируса гепатита С в клеточной культуре. Таким образом, семейство miR-29 является идеальным кандидатом для заместительной терапии миРНК. Однако разработка миметиков miR-29 в кандидаты в новые лекарственные средства может включать преодоление фармакологических барьеров для терапевтического применения, таких как: (i) врожденная метаболическая нестабильность, легко разрушаемая различными нуклеазами, обнаруженными в биологических жидкостях; (ii) содержание паттернов последовательностей (например, CpG-мотивов) и структур, которые могут быть естественными лигандами для клеточных рецепторов (т. е. семейства TLR, RIG-I-подобных рецепторов и других РНК-сенсоров), которые запускают врожденный иммунный ответ, что может привести к токсичности *in vivo*; (iii) плохая фармакология в отношении активности и/или эффективности существующей в природе последовательности миРНК могут быть изначально не оптимизированы для миметиков; (iv) доставка *in vivo* к больным тканям или тканям-мишеням; (v) или любая их комбинация.

[00141] Кроме того, высокая степень химической модификации и/или реализация обычных паттернов модификации, основанных на дизайне киРНК, часто может негативно влиять на активность миметиков миРНК, уменьшая их плеiotропные эффекты подавления множественных транскриптов. Химические модификации могут изменить распознавание последовательности естественных нижестоящих мишеней. Хотя это

желательно для улучшения специфичности к мРНК по отношению к ее предполагаемой мишени за счет уменьшения ее «подобного мРНК» эффекта вне мишени, это может быть нежелательно для миметиков мРНК, которые разработаны для преднамеренного таргетирования множественных транскриптов.

[00142] Олигонуклеотид может содержать модификацию сахара. Олигонуклеотид может содержать множество модификаций сахара. Модификация сахара может включать глюкозу или ее производное. Модификация сахара может включать рибозу или дезоксирибозу. Модификация сахара может включать моносахарид, дисахарид, трисахарид или любую их комбинацию.

[00143] Олигонуклеотид может содержать химическую модификацию. Олигонуклеотид может содержать множество химических модификаций. Олигонуклеотид может содержать множество химических модификаций в части олигонуклеотида, такой как конец. Химическая модификация может включать метильную группу, фторсодержащую группу, метоксиэтильную группу, этильную группу, амидную группу, сложноэфирную группу, более чем одну из них или любую их комбинацию. Химическая модификация может включать 1-метиладенозин, 1-метилгуанозин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанозин, 2,6-диаминопурин, 2'-амино-2'-дезоксаденозин, 2'-амино-2'-дезоксцитидин, 2'-амино-2'-дезоксигуанозин, 2'-амино-2'-дезоксиуридин, 2-амино-6-хлорпуринерибозид, 2-аминопуридин-рибозид, 2'-араденозин, 2'-арацитидин, 2'-арауридин, 2'-азидо-2'-дезоксаденозин, 2'-азидо-2'-дезоксцитидин, 2'-азидо-2'-дезоксигуанозин, 2'-азидо-2'-дезоксиуридин, 2-хлораденозин, 2'-фтор-2'-дезоксаденозин, 2'-фтор-2'-дезоксцитидин, 2'-фтор-2'-дезоксигуанозин, 2'-фтор-2'-дезоксиуридин, 2'-фтортимидин, 2-метиладенозин, 2-метилгуанозин, 2-метилтио-N6-изопентениладенозин, 2'-О-метил-2-аминоаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксцитидин, 2'-О-метил-2'-дезоксигуанозин, 2'-О-метил-2'-дезоксиуридин, 2'-О-метил-5-метилуридин, 2'-О-метилюридин, 2'-О-метилпсевдоуридин, 2-тиоцитидин, 2-тиоцитидин, 3-метилцитидин, 4-ацетилцитидин, 4-тиоуридин, 5-(карбоксигидроксиметил)уридин, 5,6-дигидроуридин, 5-аминоаллилцитидин, 5-аминоаллилдезоксиуридин, 5-бромурин, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоурацил, 5-карбоксиметиламинометил-урацил, 5-хлор-арацитозин, 5-фторуридин, 5-йодоуридин, 5-метоксикарбонилметилуридин, 5-метоксиуридин, 5-метил-2-тиоуридин, 6-азацитидин, 6-азауридин, 6-хлор-7-дезагуанозин, 6-хлорпуринерибозид, 6-меркаптогуанозин, 6-метилмеркаптопуринерибозид, 7-деза-2'-дезоксигуанозин, 7-дезааденозин, 7-метилгуанозин, 8-азааденозин, 8-бромаденозин, 8-бромгуанозин, 8-меркаптогуанозин, 8-оксогуанозин, бензимидазолрибозид, бета-D-маннозилкеозин, дигидроуридин, инозин, N1-метиладенозин, N6-([6-аминогексил]карбамоилметил)аденозин, N6-изопентениладенозин, N6-метиладенозин, N7-метилксантозин, метиловый эфир N-урацил-5-оксиуксусной кислоты, пурамицин, кеозин, урацил-5-оксиуксусную кислоту, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, вибутоксозин, ксантозин, ксилоаденозин или любую их комбинацию.

[00144] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химическую модификацию, такую как химическая модификация основания или сахара сконструированного олигонуклеотида по сравнению с существующим в природе основанием или сахаром. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать более одной химической модификации, например, множество химических модификаций. Часть оснований или часть сахаров сконструированного олигонуклеотида может содержать одну или несколько химических модификаций. В некоторых случаях, примерно: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более оснований или сахаров в сконструированном олигонуклеотиде могут быть химически модифицированы.

[00145] В некоторых случаях, рибонуклеотид (или в некоторых случаях, дезоксинуклеотид) может быть модифицирован, такой как, основной компонент, компонент сахара (рибозы), фосфатный компонент, образующий основу сконструированного олигонуклеотида, или любая их комбинация, с помощью химической модификации, как описано в настоящем документе.

[00146] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть сконструирован или модифицирован для повышения специфичности последовательности РНК среди множества последовательностей РНК. Сконструированный олигонуклеотид можно модифицировать для значительного повышения специфичности последовательности РНК среди множества последовательностей РНК. Повышенную специфичность можно сравнить с сопоставимым олигонуклеотидом, который не может быть сконструирован, или можно сравнить с сопоставимым олигонуклеотидом, который можно сконструировать или модифицировать другим способом. Специфичность может быть увеличена, по меньшей мере, примерно на: 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более по сравнению с сопоставимым олигонуклеотидом. Сконструированный олигонуклеотид может быть сконструирован или модифицирован для повышения специфичности в отношении первой последовательности РНК по сравнению со второй последовательностью РНК.

[00147] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть селективным в отношении последовательности РНК, кодирующей ген, такой как ген, связанный с заболеванием или состоянием, как описано в настоящем документе, например, онкоген. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть селективным в отношении последовательности РНК, кодирующей онкоген, среди множества последовательностей РНК. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может иметь повышенную специфичность в отношении последовательности РНК, кодирующей ген, такой как онкоген, среди множества последовательностей РНК. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть селективным в отношении последовательности РНК, кодирующей ITGA6, SERPINE1, EGFR или любую их комбинацию, среди множества последовательностей РНК.

[00148] Химически модифицированный нуклеотид, используемый в настоящем документе, может представлять собой гуанозин, уридин, аденозин, тимидин или цитозин, включая, без каких-либо ограничений, любой встречающийся в природе или не встречающийся в природе гуанозин, уридин, аденозин, тимидин или цитидин, который был изменен химически, например путем ацетилирования, метилирования, гидроксирования и др., включая 1-метиладенозин, 1-метилгуанозин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанозин, 2,6-диаминопурин, 2'-амино-2'-дезоксаденозин, 2'-амино-2'-дезоксцитидин, 2'-амино-2'-дезоксигуанозин, 2'-амино-2'-дезоксиуридин, 2-амино-6-хлорпуринерибозид, 2-аминопуринерибозид, 2'-араденозин, 2'-арацитидин, 2'-арауридин, 2'-азидо-2'-дезоксаденозин, 2'-азидо-2'-дезоксцитидин, 2'-азидо-2'-дезоксигуанозин, 2'-азидо-2'-дезоксиуридин, 2-хлораденозин, 2'-фтор-2'-дезоксаденозин, 2'-фтор-2'-дезоксцитидин, 2'-фтор-2'-дезоксигуанозин, 2'-фтор-2'-дезоксиуридин, 2'-фтортимидин, 2-метиладенозин, 2-метилгуанозин, 2-метилтио-N6-изопениладенозин, 2'-О-метил-2-аминоаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксцитидин, 2'-О-метил-2'-дезоксигуанозин, 2'-О-метил-2'-дезоксиуридин, 2'-О-метил-5-метилуридин, 2'-О-метилюридин, 2'-О-метилпсевдоуридин, 2-тиоцитидин, 2-тиоцитидин, 3-метилцитидин, 4-ацетилцитидин, 4-тиоуридин, 5-(карбоксигидроксиметил)уридин, 5,6-дигидроуридин, 5-аминоаллилцитидин, 5-аминоаллилдезоксиуридин, 5-бромурин, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоурацил, 5-карбоксиметиламинометилурацил, 5-хлорарацитозин, 5-фторуридин, 5-йодоуридин, 5-метоксикарбонилметилуридин, 5-метоксиуридин, 5-метил-2-тиоуридин, 6-азацитидин, 6-азауридин, 6-хлор-7-дезагуанозин, 6-хлорпуринерибозид, 6-меркаптогуанозин, 6-метилмеркаптопуринерибозид, 7-деза-2'-дезоксигуанозин, 7-дезааденозин, 7-метилгуанозин, 8-азааденозин, 8-бромаденозин, 8-бромгуанозин, 8-меркаптогуанозин, 8-оксогуанозин, бензимидазолрибозид, бета-D-маннозилкеозин, дигидроуридин, инозин, N1-метиладенозин, N6-([6-аминогексил]карбамоилметил)аденозин, N6-изопентениладенозин, N6-метиладенозин, N7-метилксантозин, метиловый эфир N-урацил-5-оксиуксусной кислоты, пурамицин, кеозин, урацил-5-оксиуксусную кислоту, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, вибутоксозин, ксантозин или ксилоаденозин. Получение таких вариантов известно специалисту в данной области техники, например, из патентов США US 4,373,071, US 4,401,796, US 4,415,732, US 4,458,066, US 4,500,707, US 4,668,777, US 4,973,679, US 5,047,524, US 5,132,418, US 5,153,319, US 5,262,530 или 5,700,642.

[00149] В некоторых случаях, сконструированный нуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как 2-амино-6-хлорпуринерибозид-5'-трифосфат, 2-аминопуринерибозид-5'-трифосфат, 2-аминоаденозин-5'-трифосфат, 2'-амино-2'-дезоксцитидин-трифосфат, 2-тиоцитидин-5'-трифосфат, 2-тиоуридин-5'-трифосфат, 2'-фтортимидин-5'-трифосфат, 2'-О-метилюридин-5'-трифосфат, 4-тиоуридин-5'-трифосфат, 5-аминоаллилцитидин-5'-трифосфат, 5-аминоаллилуридин-5'-трифосфат, 5-бромцитидин-5'-трифосфат, 5-бромурин-5'-трифосфат, 5-бром-2'-дезоксцитидин-5'-трифосфат, 5-

бром-2'-дезоксинуридин-5'-трифосфат, 5-йодоцитидин-5'-трифосфат, 5-йод-2'-дезоксипцитидин-5'-трифосфат, 5-йодоуридин-5'-трифосфат, 5-йодо-2'-дезоксинуридин-5'-трифосфат, 5-метилцитидин-5'-трифосфат, 5-метилуридин-5'-трифосфат, 5-пропинил-2'-дезоксипцитидин-5'-трифосфат, 5-пропинил-2'-дезоксинуридин-5'-трифосфат, 6-азацитидин-5'-трифосфат, 6-азауридин-5'-трифосфат, 6-хлорпуринерибозид-5'-трифосфат, 7-дезааденозин-5'-трифосфат, 7-дезагуанозин-5'-трифосфат, 8-азааденозин-5'-трифосфат, 8-азидоаденозин-5'-трифосфат, бензимидазолрибозид-5'-трифосфат, N1-метиладенозин-5'-трифосфат, N1-метилгуанозин-5'-трифосфат, N6-метиладенозин-5'-трифосфат, O6-метилгуанозин-5'-трифосфат, псевдоуридин-5'-трифосфат, пурамицин-5'-трифосфат, ксантозин-5'-трифосфат или любая их комбинация.

[00150] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как пиридин-4-онрибонуклеозид, 5-азауридин, 2-тио-5-азауридин, 2-тиоуридин, 4-тиопсевдоуридин, 2-тиопсевдоуридин, 5-гидроксиуридин, 3-метилуридин, 5-карбоксиметилуридин, 1-карбоксиметилпсевдоуридин, 5-пропинилуридин, 1-пропинилпсевдоуридин, 5-тауринометилуридин, 1-тауринометилпсевдоуридин, 5-тауринометил-2-тиоуридин, 1-тауринометил-4-тиоуридин, 5-метилуридин, 1-метилпсевдоуридин, 4-тио-1-метилпсевдоуридин, 2-тио-1-метилпсевдоуридин, 1-метил-1-дезапсевдоуридин, 2-тио-1-метил-1-дезапсевдоуридин, дигидроуридин, дигидропсевдоуридин, 2-тиодигидроуридин, 2-тиодигидропсевдоуридин, 2-метоксиуридин, 2-метокси-4-тиоуридин, 4-метоксипсевдоуридин, 4-метокси-2-тиопсевдоуридин или любую их комбинацию.

[00151] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как 5-азацитидин, псевдоизоцитидин, 3-метилцитидин, N4-ацетилцитидин, 5-формилцитидин, N4-метилцитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 1-метилпсевдоизоцитидин, пирролоцитидин, пирролопсевдоизоцитидин, 2-тиоцитидин, 2-тио-5-метилцитидин, 4-тиопсевдоизоцитидин, 4-тио-1-метилпсевдоизоцитидин, 4-тио-1-метил-1-дезапсевдоизоцитидин, 1-метил-1-дезапсевдоизоцитидин, зебуларин, 5-азазебуларин, 5-метилзебуларин, 5-аза-2-тиозебуларин, 2-тиозебуларин, 2-метоксицитидин, 2-метокси-5-метилцитидин, 4-метоксипсевдоизоцитидин, 4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин или любую их комбинацию.

[00152] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как 2-аминопурин, 2,6-диаминопурин, 7-дезааденин, 7-деза-8-азааденин, 7-деза-2-аминопурин, 7-деза-2-аминопурин, 7-деза-8-аза-2-аминопурин, 7-деза-2,6-диаминопурин, 7-деза-8-аза-2,6-диаминопурин, 1-метиладенозин, N6-метиладенозин, N6-изопентениладенозин, N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин, 2-метилтио-N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин, N6-глицинилкарбамоиладенозин, N6-треонилкарбамоиладенозин, 2-метилтио-N6-треонилкарбамоиладенозин, N6,N6-диметиладенозин, 7-метиладенин, 2-метилтиоаденин, 2-метоксиаденин или любую их комбинацию.

[00153] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как инозин, 1-метилюридин, виозин, вибутозин, 7-деазагуанозин, 7-деаза-8-азагуанозин, 6-тиогуанозин, 6-тио-7-деазагуанозин, 6-тио-7-деаза-8-азагуанозин, 7-метилгуанозин, 6-тио-7-метилгуанозин, 7-метилюридин, 6-метоксигуанозин, 1-метилгуанозин, N2-метилгуанозин, N2,N2-диметилгуанозин, 8-оксогуанозин, 7-метил-8-оксогуанозин, 1-метил-6-тиогуанозин, N2-метил-6-тиогуанозин, N2, N2-диметил-6-тиогуанозин или любую их комбинацию.

[00154] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, такой как 6-азацитидин, 2-тиоцитидин, альфа-тиоцитидин, псевдоизоцитидин, 5-аминоаллилуридин, 5-йодоуридин, N1-метилпсевдоуридин, 5,6-дигидроуридин, альфа-тиоуридин, 4-тиоуридин, 6-азауридин, 5-гидроксиуридин, дезокситимидин, 5-метилуридин, пирролоцитидин, инозин, альфа-тиогуанозин, 6-метилгуанозин, 5-метилцитин, 8-оксогуанозин, 7-деазагуанозин, N1-метиладенозин, 2-амино-6-хлорпурин, N6-метил-2-аминопурин, псевдоизоцитидин, 6-хлорпурин, N6-метиладенозин, альфа-тиоаденозин, 8-азидоаденозин, 7-дезааденозин или любую их комбинацию.

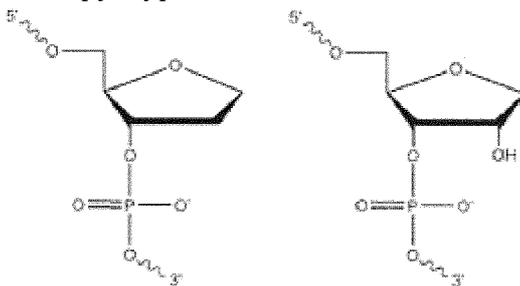
[00155] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать химически модифицированный нуклеотид, который может быть химически модифицирован во 2' положении. Химически модифицированный олигонуклеотид может содержать заместитель на 2' атоме углерода, где заместитель может содержать галоген, алкоксигруппу, водород, арилоксигруппу, аминогруппу или аминоксигруппу, такую как 2'-водород (2'-дезокси), 2'-O-метил, 2'-O-метоксиэтил, 2'-фтор, 2'-метоксиэтил, 2'-фтор, закрытую нуклеиновую кислоту или любую их комбинацию.

[00156] Другой химической модификацией (такой как модификация, включающая 2' положение нуклеотида) может быть нуклеотид закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), нуклеотид нуклеиновой кислоты с этиленовым мостиком (ENA), (S)-ограниченный этиловый нуклеотид сEt, мостиковая нуклеиновая кислота (BNA) или любая их комбинация. Модификация остова может закрыть сахар модифицированного нуклеотида в предпочтительной северной конформации. В некоторых случаях, наличие такого типа модификации в последовательности-мишени сконструированного олигонуклеотида может обеспечить более сильное и быстрое связывание таргетирующей последовательности с сайтом-мишенью.

[00157] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать, по меньшей мере, один химически модифицированный нуклеотид, где фосфатный остов, который может быть включен в сконструированный олигонуклеотид, может быть модифицирован. Одна или несколько фосфатных групп основной цепи могут быть модифицированы, например, путем замены одного или нескольких атомов кислорода другим заместителем. Кроме того, модифицированный нуклеотид может включать полную замену не модифицированной фосфатной группы на модифицированный фосфат, как описано в настоящем документе. Примеры

модифицированных фосфатных групп могут включать фосфоротиоат, метилфосфонат, фосфороселенат, боранофосфат, боранофосфатный эфир, гидрофосфонат, фосфорамидат, алкилфосфонат, арилфосфонат или фосфотриэфир. Фосфатный линкер также можно модифицировать путем замены связывающего кислорода азотом (мостиковые фосфорамидаты), серой (мостиковые фосфоротиоаты) и углеродом (мостиковые метиленфосфонаты).

[00158] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать модификацию сахара. Модификация сахара может включать конъюгат, такой как линкер. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать одну или несколько линкерных групп. Сконструированный олигонуклеотид может быть связан с антителом, белком, липидом, аптамером, малой молекулой, лекарственным средством или любой их комбинацией. Линкер может образовывать ковалентную связь. Сконструированный олигонуклеотид может быть связан с одним или несколькими сконструированными олигонуклеотидами, такими как второй сконструированный олигонуклеотид, через линкер. В некоторых случаях, линкер может быть расщепляемым линкером. В некоторых случаях, линкер может содержать азидный линкер. Сконструированный олигонуклеотид может содержать основание нуклеотида, которое гликозилировано гликаном. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может содержать базовый сайт, такой как нуклеотид, в котором отсутствует органическое основание. В некоторых случаях, базовый нуклеотид может содержать химическую модификацию, как описано в настоящем документе, например, в 2' положении рибозы. В некоторых случаях, 2' атом С рибозы может быть замещен заместителем, таким как галоген, алкоксигруппа, водород, арилоксигруппа, аминогруппа или аминоксигруппа, в некоторых случаях, из 2'-водорода (2'-дезоксид), 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила или 2'-фтора. В некоторых случаях, нуклеотид сайта с удаленным азотистым основанием может содержать структуры 1А или 1В:



[00159] dСпейсер (1А) rСпейсер (1 В)

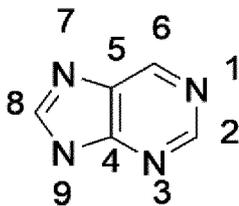
[00160] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид может быть модифицирован путем добавления структуры «5'-КЭП». 5'-кэп может быть объектом, таким как модифицированный нуклеотид, который может «кэпировать» 5'-конец зрелой миРНК. 5'-кэп обычно может быть образован модифицированным нуклеотидом, в частности производным гуанинового нуклеотида. В некоторых случаях, 5'-кэп может быть связан с 5'-концом сконструированного олигонуклеотида через 5'-51-трифосфатную связь. 5'-кэп может быть метилирован, например, m7GpppN, где N может быть концевым 5'-

нуклеотидом нуклеиновой кислоты, несущей 5'-кэп, таким как 5'-конец РНК. Структура 5'-кэпа может включать глицерил, инвертированный дезокси остаток с удаленным азотистым основанием (группу), 4', 5' метиленовый нуклеотид, 1-(бета-D-эритрофуранозиловый) нуклеотид, 4'-тионуклеотид, карбоциклический нуклеотид, 1,5-ангидрогекситоловый нуклеотид, L-нуклеотиды, альфа-нуклеотид, нуклеотид с модифицированным основанием, трео-пентофуранозиловый нуклеотид, ациклический 3',4'-секонуклеотид, ациклический 3,4-дигидроксибутиловый нуклеотид, ациклический 3,5-дигидроксипентиловый нуклеотид, 3'-3'-инвертированную нуклеотидную группу, 3'-3'-инвертированную группу с удаленным азотистым основанием, 3'-2'-инвертированную нуклеотидную группу, 3'-2'-инвертированную группу с удаленным азотистым основанием, 1,4-бутандиолфосфат, 3'-фосфорамидат, гексилфосфат, аминоксифосфат, 3'-фосфат, 3'фосфотиоат, фосфородитиоат или мостиковую или не мостиковую метилфосфонатную группу. В некоторых случаях, модифицированная структура 5'-CAP может включать CAP1 (метилование рибозы соседнего нуклеотида m7G), CAP2 (метилование рибозы 2 нуклеотида ниже m7G), CAP3 (метилование рибозы 3 нуклеотида ниже m7G), CAP4 (метилование рибозы 4 нуклеотида ниже m7G), ARCA (анти-реверсивный аналог CAP, модифицированный ARCA (например, фосфотиоат-модифицированный ARCA), инозин, N1-метилгуанозин, 2'-фторгуанозин, 7-дезагуанозин, 8-оксогуанозин, 2-аминогуанозин, LNA-гуанозин или 2-азидогуанозин.

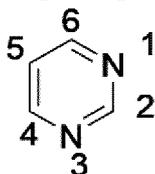
[00161] Термин «эпигенетический маркер», используемый в настоящем документе, может представлять собой любую ковалентную модификацию основания нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях, ковалентная модификация может включать добавление метильной группы, гидроксиметильной группы, атома углерода, атома кислорода или любой их комбинации, к одному или нескольким основаниям последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях, ковалентная модификация может включать изменение степени окисления молекулы, связанной с последовательностью нуклеиновой кислоты, такой как атом кислорода, или их комбинацию. Ковалентная модификация может происходить на любом основании, таком как цитозин, тимин, урацил, аденин, гуанин или любая их комбинация. В некоторых случаях, эпигенетическая модификация может включать окисление или восстановление. Последовательность нуклеиновой кислоты может содержать одно или несколько эпигенетически модифицированных оснований. Эпигенетически модифицированное основание может включать любое основание, такое как цитозин, урацил, тимин, аденин или гуанин. Эпигенетически модифицированное основание может включать метилированное основание, гидроксиметилированное основание, формилированное основание или основание, содержащее карбоновую кислоту, или его соль. Эпигенетически модифицированное основание может содержать 5-метилованное основание, такое как 5-метилованный цитозин (5-mC). Эпигенетически модифицированное основание может включать 5-гидроксиметилированное основание, такое как 5-гидроксиметилированный цитозин (5-hmC). Эпигенетически модифицированное основание может содержать 5-

формилированное основание, такое как 5-формилированный цитозин (5-fC). Эпигенетически модифицированное основание может включать 5-карбоксилированное основание или его соль, такую как 5-карбоксилированный цитозин (5-caC). В некоторых случаях, эпигенетически модифицированное основание может включать метилтрансфераза-направленный перенос активированной группы (mTAG).

[00162] Эпигенетически модифицированное основание может содержать одно или несколько оснований или пурин (такой как Структура 1) или одно или несколько оснований пириимидина (такого как Структура 2). Эпигенетическая модификация может происходить в одном или нескольких любых положениях. Например, эпигенетическая модификация может происходить на одном или нескольких положениях пурина, включая положения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, как показано в структуре 1. В некоторых случаях, эпигенетическая модификация может находиться в одном или нескольких положениях пириимидина, включая положения 1, 2, 3, 4, 5, 6, как показано в структуре 2.



Структура 1



Структура 2

[00163] Последовательность нуклеиновой кислоты может содержать эпигенетически модифицированное основание. Последовательность нуклеиновой кислоты может содержать множество эпигенетически модифицированных оснований. Последовательность нуклеиновой кислоты может содержать эпигенетически модифицированное основание, расположенное в сайте CG, островке CpG или их комбинации. Последовательность нуклеиновой кислоты может содержать различные эпигенетически модифицированные основания, такие как метилированное основание, гидроксиметилированное основание, формилированное основание, основание, содержащее карбоновую кислоту, или его соль, множество любых из них, или любую их комбинацию.

В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль при химической модификации могут иметь формулу: направляющая структура 1, направляющая структура 2 или направляющая структура 3, как показано в таблице 7.

Таблица 7 - Паттерны химической модификации

Паттерн	Последовательность (5'-3')
Направляющий паттерн 1	$(N)_a(mN)_b(N)_cNN$

Направляющий паттерн 2	$(N)_a(mN)_b(N)_c s f N s m N$
Направляющий паттерн 3	$(fNmN)_h(mN)_i(fNmN)_j s f N s m N$
Пассажирский паттерн 1	$CAp-mNmNmN(N)_k mNmNmN$

N может быть любым существующим в природе или не существующим в природе нуклеотидом; mN может представлять собой 2'-О-метил-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; s может представлять собой модифицированную фосфотионатом основную цепь; fN может представлять собой 2'-фтор-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; CAP может представлять собой 5'-концевую метильную группу (5'-ОМетил) или алкиламиногруппу, такую как аминуглеродная б-цепь (5'-Амино Сб); a может быть равен 8-10; b может быть равен 7-10; c может быть равен 2-4; h может быть равен 5-7; i может быть равен 0-1; j может быть равен 3-4; k может быть равен 12-19.

[00164] Сконструированный олигонуклеотид или его соль при химической модификации могут иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 52-89, 127-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 264-443, 445-453, 455-463, 620, 644-825, 835-837 и 846-899.

[00165] В некоторых случаях, вектор можно использовать для доставки miR в условиях *in vitro*, в условиях *in vivo* или в любой их комбинации. В некоторых случаях, вектор может таргетировать, но не ограничиваться ими, млекопитающее, конкретный орган, конкретную клетку или любую их комбинацию. Вектор может содержать любую описанную в настоящем документе композицию. В некоторых случаях, вектор может содержать более одной композиции, например конструкцию семейства miR-30 и вторую конструкцию семейства miR-29, или конструкцию семейства miR-30 и вторую конструкцию семейства miR-30, или конструкцию семейства miR-29 и вторую конструкцию семейства miR-29, или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вектор может состоять из липосомы, наночастицы или любой их комбинации. Липосома может включать, но не ограничиваться ими, однослойную липосому, многослойную липосому, археосому, ниосому, новосому, криптосому, эмульсому, весосому или производное любой из них, или любую их комбинацию. Наночастица может включать, но не ограничена ими, биополимерную наночастицу, альгинатную наночастицу, наночастицу ксантановой камеди, целлюлозную наночастицу, дендример, полимерную мицеллу, полиплексируемую, неорганическую наночастицу, нанокристалл, металлическую наночастицу, квантовую точку, белковую наночастицу, полисахаридную наночастицу или производное любой из них, или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вектор может представлять собой РНК вирусный вектор, который может включать, но не ограничен ими, ретровирус, лентивирус, коронавирусы, альфавирус, флавивирус, рабдовирус, морбилливирус, пикорнавирус, вирус Коксаки или пикорнавирус, или части любого из них, или фрагменты любого из них, или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вектор может представлять собой ДНК вирусный вектор, который может

включать, но не ограничены ими, аденоассоциированный вирусный (AAV) вектор, аденовирус, гибридную аденовирусную систему, гепаднавирус, парвовирус, папилломавирус, полиомавирус, герпесвирус, поксвирус, часть любого из них, или фрагмент любого из них, или любую их комбинацию.

[00166] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут включать миметики miR. Такие миметики miR могут содержать одну или несколько модификаций последовательности, одну или несколько химических модификаций, или их комбинацию, которые могут: повышать стабильность миметика miR; существенно уменьшить или устранить иммунную стимуляцию (например, посредством врожденного иммунного ответа); улучшить фармакологическую активность миметика miR; сохранять политаргетные эффекты миметика miR; или любую их комбинацию. Члены семейства сконструированных miR, содержащие изменения последовательности в направляющей цепи, могут смещать распознавание мишеней в сторону двух или нескольких клинических мишеней.

[00167] Используемый в настоящем документе термин «биоаналог» или «биоаналогичный продукт» может относиться к биологическому продукту, лицензированному на основании демонстрации того, что он по существу подобен одобренному FDA биологическому продукту, известному как эталонный продукт, и не имеет клинически значимых различий с точки зрения безопасности и эффективности по сравнению с эталонным продуктом. В биоаналогичных продуктах могут быть допустимы лишь незначительные различия в клинически неактивных компонентах. «Биоаналог» одобренного эталонного продукта/биологического лекарственного средства относится к биологическому продукту, сходному с эталонным продуктом на основании данных, полученных в результате (a) аналитических исследований, демонстрирующих, что биологический продукт очень похож на эталонный продукт, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах; (b) исследования на животных (включая оценку токсичности); и/или (c) клиническое исследование или исследования (включая оценку иммуногенности и фармакокинетики или фармакодинамики), достаточные для демонстрации безопасности, чистоты и активности в одном или нескольких подходящих условиях использования, для которых эталонный продукт лицензирован и предназначен для использования, и для которых запрашивается лицензия на биологический продукт. В некоторых вариантах осуществления, биоаналогичный биологический продукт и эталонный продукт используют один и тот же механизм или механизмы действия для состояния или условий использования, предписанных, рекомендованных или предложенных в предлагаемой маркировке, но только в той мере, в какой механизм или механизмы действия известны для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления, условие или условия использования, предписанные, рекомендованные или предложенные в маркировке, предложенной для биологического продукта, были ранее одобрены для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления, способ введения, дозированная форма и/или сила действия биологического продукта такие же,

как у эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления, объект, на котором производится, обрабатывается, упаковывается или хранится биологический продукт, может соответствовать стандартам, разработанным для обеспечения того, чтобы биологический продукт оставался безопасным, чистым и действенным. Эталонный продукт может быть одобрен, по меньшей мере, в США, Европе или Японии. В некоторых вариантах осуществления, частота ответов у людей, которым вводили биоаналог, может составлять 50-150% от частоты ответов у людей, которым вводили эталонный продукт. Например, уровень ответа у людей, которым вводили биоаналог, может составлять 50%-100%, 50%-110%, 50%-120%, 50%-130%, 50%-140%, 50%-150%, 60%-100%, 60%-110%, 60%-120%, 60%-130%, 60%-140%, 60%-150%, 70%-100%, 70%-110%, 70%-120%, 70%-130%, 70%-140%, 70%-150%, 80%-100%, 80%-110%, 80%-120%, 80%-130%, 80%-140%, 80%-150%, 90%-100%, 90%-110%, 90%-120%, 90%-130%, 90%-140%, 90%-150%, 100%-110%, 100%-120%, 100%-130%, 100%-140%, 100%-150%, 110%-120%, 110%-130%, 110%-140%, 110%-150%, 120%-130%, 120%-140%, 120%-150%, 130%-140%, 130%-150% или 140%-150% от частоты ответа людей, которым вводили эталонный продукт. В некоторых вариантах осуществления, биоаналогичный продукт и эталонный продукт могут использовать один и тот же механизм или механизмы действия для состояния или условий использования, предписанных, рекомендованных или предложенных в предлагаемой маркировке, но только в той мере, в какой механизм или механизмы известны для данного эталонного продукта. Для получения разрешения на использование биоаналогов могут потребоваться исследования и данные о структуре, функции, токсичности для животных, фармакокинетике, фармакодинамике, иммуногенности, а также клинической безопасности и эффективности. Биоаналог также может быть известен как последующая новая версия биологического препарата или биологический препарат, регистрируемый после оригинального препарата. В некоторых вариантах осуществления, биоаналогичный продукт может быть по существу подобен эталонному продукту, несмотря на незначительные отличия в клинически неактивных компонентах.

[00168] Используемый в настоящем документе термин «взаимозаменяемый биологический продукт» может относиться к биоаналогу эталонного продукта, одобренного FDA, и может соответствовать дополнительным стандартам взаимозаменяемости. В некоторых вариантах осуществления, взаимозаменяемый биологический продукт может, например, давать тот же клинический результат, что и эталонный продукт, у любого данного субъекта. В некоторых вариантах осуществления, взаимозаменяемый продукт может содержать такое же количество одних и тех же активных ингредиентов, может обладать сравнимыми фармакокинетическими свойствами, может иметь такие же клинически значимые характеристики и может вводиться таким же образом, как и эталонное соединение. В некоторых вариантах осуществления, взаимозаменяемый продукт может представлять собой биоаналогичный продукт, отвечающий дополнительным стандартам взаимозаменяемости. В некоторых вариантах осуществления, взаимозаменяемый продукт может давать тот же клинический результат,

что и эталонный продукт, во всех лицензированных условиях использования эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления, фармацевт может заменить эталонный продукт взаимозаменяемым продуктом без вмешательства поставщика медицинских услуг, который прописал эталонный продукт. В некоторых вариантах осуществления, при введении индивидууму более одного раза риск с точки зрения безопасности или снижения эффективности чередования или переключения между использованием биологического продукта и эталонного продукта не превышает риск использования эталонного продукта без такого чередования или переключения. В некоторых вариантах осуществления, взаимозаменяемый продукт может быть продуктом, одобренным регулирующим органом. В некоторых вариантах осуществления, частота ответа у людей, которым вводили взаимозаменяемый продукт, может составлять 80-120% от частоты ответов у людей, которым вводили эталонный продукт. Например, уровень ответа у людей, которым вводили взаимозаменяемый продукт, может составлять 80-100%, 80-110%, 80-120%, 90-100%, 90-110%, 90-120%, 100%-110%, 100%-120% или 110%-120% частоты ответов людей, которым вводили эталонный продукт.

[00169] В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться онкогеном. Онкоген может включать ABL1, ABL2, AKT1, AKT2, AKT3, ATF1, BCL11A, BCL2, BCL3, BCL6, BCR, BRAF, CARD11, CBLB, CBLC, CCND1, CCND2, CCND3, CDX2, CTNNB1, DDB2, BBIT3, BBX6, DEK, EGFR, ELK4, ERBB2, ERBB3, E2F1, ETV4, ETV6, EVI1, EWSR1, FEV, FGFR1, FGFR1OP, FGR2, FUS, GOLGA5, GOPC, HMGA1, HMGA2, HRAS, IRF4, ITGA6, JUN, KIT, KRAS, LCK, LMO2, MAF, MAFB, MAML2, MDM2, MET, MITF, MLL, MPL, MYB, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA4, NFKB2, NRAS, NTRK1, NUP214, PAX8, PDGFB, PIK3CA, PIM1, PLAG1, PPARG, PTPN11, RAF1, REL, RET, ROS1, SERPINE1, SMO, SS18, TCL1A, TET2, TFG, TLX1, TPR, USP6 или любую их комбинацию. В некоторых случаях, онкоген может включать ITGA6, BCL2, DEK, PLAG1, SERPINE1, MYCN, LMO2, PIM1, EGFR, IRS1, NT5E, EGFR, GLDC, SOCS1, STAT1, LOX, PDGFRB, WNT5A, CD80, CCNA1, THBS2, IGF1R, AFAP1L2, CTHRC1, MET, FAP, SERPINE1, IL1A, GJA1, MYBL2, CDK6, ATG9A, SETDB1 или любую их комбинацию. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, могут быть селективными в отношении одной или нескольких конкретных последовательностей РНК среди множества последовательностей РНК. Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль, как описано в настоящем документе, могут быть селективными в отношении одного или нескольких из ABL1, ABL2, AKT1, AKT2, ATF1, BCL11A, BCL2, BCL3, BCL6, BCR, BRAF, CARD11, CBLB, CBLC, CCND1, CCND2, CCND3, CDX2, CTNNB1, DDB2, BBIT3, BBX6, DEK, EGFR, ELK4, ERBB2, ETV4, ETV6, EVI1, EWSR1, FEV, FGFR1, FGFR1OP, FGR2, FUS, GOLGA5, GOPC, HMGA1, HMGA2, HRAS, IRF4, ITGA6, JUN, KIT, KRAS, LCK, LMO2, MAF, MAFB, MAML2, MDM2, MET, MITF, MLL, MPL, MYB, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA4, NFKB2, NRAS, NTRK1, NUP214, PAX8, PDGFB, PIK3CA, PIM1, PLAG1, PPARG, PTPN11, RAF1, REL, RET, ROS1, SERPINE1, SMO, SS18, TCL1A,

TET2, TFG, TLX1, TPR, USP6 по отношению к множеству других последовательностей РНК.

[00170] Часть последовательности РНК может составлять, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% оснований последовательности РНК.

[00171] В некоторых случаях, заболевание или состояние может включать фиброз. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном надсемейства коллагена, геном фактора роста тромбоцитов, геном подачи сигнала TGF- β , геном ремоделирования коллагена, геном ремоделирования внеклеточного матрикса, геном подачи сигнала Wnt, геном подачи сигнала фактора роста, происходящего из гепатомы (HDGF), или любую их комбинацию. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1 или любой их комбинацией. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном фактора роста тромбоцитов, таким как PDGFB, PDGFC или PDGFRB. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном подачи сигнала TGF- β (например, WISP1 или TGFB2). В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном ремоделирования коллагена (например, LOXL2). В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном ремоделирования внеклеточного матрикса (например, COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1, LOXL2 или эластином). В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном подачи сигнала Wnt (например, WISP1). В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может кодироваться геном подачи сигнала HDGF (например, HDGF). Часть может составлять по меньшей мере, примерно: 60%, 70%, 80%, 90%, 95% оснований на последовательности РНК.

[00172] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 50 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 40 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 30 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 25 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 60 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 80 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до

примерно 100 нуклеотидов. В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь длину от примерно 5 до примерно 200 нуклеотидов.

[00173] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при контакте с последовательностью мРНК, могут вызывать, по меньшей мере, примерно в: 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества сравнимого в остальном олигонуклеотида с последовательностью мРНК. Более низкая экспрессия может быть примерно в 1,2-10 раз более низкой экспрессией.

[00174] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид или его соль, при контакте с последовательностью мРНК, могут вызывать, по меньшей мере, примерно в: 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз меньшую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества сравнимого в остальном олигонуклеотида с последовательностью мРНК. Более низкая активность может быть примерно в 1,2-10 раз более низкой активностью.

[00175] В некоторых случаях, по меньшей мере, примерно: 70%, 7%, 80%, 85%, 90%, 95% исходного количества сконструированного олигонуклеотида или его соли остается, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль хранится в закрытом контейнере, помещенном в помещение на период времени, по меньшей мере, примерно: 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев при температуре примерно от 21 до примерно 25 градусов Цельсия (например, примерно: 21, 22, 23, 24, 25 градусов Цельсия) при относительной влажности воздуха от примерно 45% до примерно 55% (например, примерно: 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%). В некоторых случаях, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 1 года. В некоторых случаях, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 2 лет. В некоторых случаях, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 6 месяцев. В некоторых случаях, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 3 лет. В некоторых случаях, период времени может составлять от примерно 1 месяца до примерно 9 месяцев.

[00176] Заболевание или состояние может включать вирусную инфекцию, такую как вирусная инфекция SARS, вирусная инфекция Covid-19 или инфекция HCV генотипа 1. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может быть кодирована геномом коронавируса (например, геномом SARS-CoV, SARS-CoV2, MERS-CoV или CoV-НКU1). Последовательность РНК может включать, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с последовательностью, приведенной в SEQ ID NOS: 500-531, 829-831 (таблица 6), SEQ ID NOS: 474-499, 826-828 (таблица 6), SEQ ID NOS: 532-554 (таблица 6) или SEQ ID NOS: 555-586 (таблица 6). В некоторых случаях, последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность

последовательности с SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. Последовательность РНК может содержать, по меньшей мере, примерно: 5, 10, 15, 20 непрерывных оснований, имеющих, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК может быть кодирована геномом HCV генотипа 1. Последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588 или SEQ ID NO: 589. РНК последовательность может содержать, по меньшей мере, примерно: 5, 10, 15, 20 непрерывных оснований, имеющих, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588 или SEQ ID NO: 589. В некоторых случаях, по меньшей мере, часть последовательности РНК кодируется в геноме вируса SARS-CoV-2. Последовательность РНК может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513 или SEQ ID NO: 518. РНК последовательность может содержать, по меньшей мере, примерно: 5, 10, 15, 20 непрерывных оснований, имеющих, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513 или SEQ ID NO: 518.

[00177] Сконструированный олигонуклеотид или его соль могут иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: -5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949 или любой их комбинацией. Сконструированный олигонуклеотид или его соль могут содержать, по меньшей мере, примерно 5, 10, 15, 20 непрерывных оснований, имеющих, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949, или любой их комбинации.

[00178] Изменение экспрессии полипептида, такое как снижение или увеличение экспрессии в несколько раз, можно определить способами, описанными в настоящем документе. Например, сконструированный олигонуклеотид или его соль можно ввести в контакт с последовательностью мРНК и сравнить с контактом эквивалентного количества олигонуклеотида miR-29 или miR-30, естественно присутствующего в клетке. Изменение экспрессии можно определить путем: (a) трансфекции сконструированного олигонуклеотида в первую выделенную клетку, содержащую последовательность мРНК, (b) трансфекции олигонуклеотида miR-29 или miR-30 во вторую выделенную клетку, содержащую последовательность мРНК, и (c) измерением количества полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке и в выделенной второй клетке.

[00179] Конструкция нуклеиновой кислоты может содержать первую цепь, содержащую сконструированный олигонуклеотид, и вторую цепь, содержащую последовательность, комплементарную, по меньшей мере, части сконструированного олигонуклеотида. Вторая цепь может быть комплементарна, по меньшей мере, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более первой цепи. Вторая цепь может быть комплементарна, по меньшей мере, примерно: 5, 10, 15 или 20 непрерывным основаниям первой цепи. Конструкция нуклеиновой кислоты может содержать липкий конец, такой как 5'-конец или 3'-конец. Первая цепь, вторая цепь или их комбинация могут содержать одну или несколько химических модификаций. По меньшей мере, примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% оснований первой цепи, второй цепи или их комбинации могут включать химическую модификацию. Первая цепь, вторая цепь или их комбинация могут содержать одну или несколько модификаций сахара. По меньшей мере, примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% оснований первой цепи, второй цепи или их комбинации могут содержать модификацию сахара. Модификация сахара может содержать гликозилированное основание. В некоторых случаях, основание нуклеотида может быть гликозилировано гликаном. Первая цепь, вторая цепь или их комбинация могут содержать комбинацию оснований, имеющих химическую модификацию и модификацию сахара.

[00180] В некоторых случаях, сконструированный олигонуклеотид-пассажир, описанный в настоящем документе, может иметь, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 6-11, 15-18, 21-23, 26-27, 29, 31, 33, 35, 37, 46-51, 90-99, 155-183, 202-204, 223-224, 234, 244, 444, 454, 464, 466, 838-839 и 900 или любую их комбинацию. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир, как описано в настоящем документе, может содержать, по меньшей мере, примерно 5, 10, 15, 20 непрерывных оснований, имеющих, по меньшей мере, примерно: 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 6-11, 15-18, 21-23, 26-27, 29, 31, 33, 35, 37, 46-51, 90-99, 155-183, 202-204, 223-224, 234, 244, 444, 454, 464, 466, 838-839 и 900 или любой их комбинацией.

[00181] В некоторых случаях, вторая цепь может содержать химически модифицированное основание нуклеотида. В некоторых случаях, часть оснований второй цепи может быть химически модифицирована, например, от примерно 1% до примерно 5% оснований, от примерно 1% до примерно 10% оснований, от примерно 1% до примерно 20% оснований, от примерно 1% до примерно 30% оснований, от примерно 1% до примерно 40% оснований, от примерно 1% до примерно 50% оснований, от примерно 1% до примерно 60% оснований, от примерно 1% до примерно 70% оснований, от примерно 1% до примерно 80% оснований или от примерно 1% до примерно 90% оснований или более.

[00182] Вторую цепь, описанную в настоящем документе, можно химически модифицировать таким же образом, как описано в настоящем документе для

сконструированного олигонуклеотида. В некоторых случаях, вторая цепь, при химической модификации, может иметь, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности с любой из SEQ ID NO: 51, 95-99.

[00183] Вектор можно использовать для доставки сконструированного олигонуклеотида, конструкции нуклеиновой кислоты или любой их комбинации. Вектор может содержать ДНК, такую как двухцепочечная ДНК или одноцепочечная ДНК. Вектор может содержать РНК. В некоторых случаях, РНК может содержать модификацию оснований. Вектор может включать рекомбинантный вектор. Вектор может быть вектором, модифицированным из встречающегося в природе вектора. Вектор может содержать, по меньшей мере, часть не существующего в природе вектора. Можно использовать любой вектор. В некоторых случаях, вектор может включать вирусный вектор, липосому, наночастицу, экзосому, внеклеточную везикулу или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вирусный вектор может включать аденовирусный вектор, аденоассоциированный вирусный вектор (AAV), лентивирусный вектор, ретровирусный вектор, часть любого из них или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вектор наночастиц может содержать наночастицу на полимерной основе, наночастицу на основе аминокислот, металлическую наночастицу (такую как наночастица на основе золота), часть любой из них или любую их комбинацию. В некоторых случаях, вектор может содержать вектор AAV. Вектор можно модифицировать, чтобы он включал модифицированный белок VP1 (например, вектор AAV, модифицированный для включения белка VP1). AAV может содержать серотип, такой как серотип AAV1, серотип AAV2, серотип AAV3, серотип AAV4, серотип AAV5, серотип AAV6, серотип AAV7, серотип AAV8, серотип AAV9, производное любого из них, или любую их комбинацию.

[00184] Фармацевтическая композиция может содержать сконструированный олигонуклеотид, конструкцию нуклеиновой кислоты, вектор или любую их комбинацию. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде стандартной дозированной формы. Фармацевтическая композиция может быть составлена с одним активным ингредиентом. Фармацевтическая композиция может быть инкапсулирована. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде жидкости или полутвердого вещества, такого как гель, или твердого вещества. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде раствора. Фармацевтическая композиция может быть составлена для инъекции. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде подкожного имплантата. Фармацевтическая композиция может быть имплантируемой. Фармацевтическая композиция может быть составлена для пероральной доставки.

[00185] Субъекта, нуждающегося в этом, можно лечить от заболевания или состояния. Лечение может быть предварительным лечением, профилактическим лечением или превентивным лечением. Лечение может включать введение субъекту,

нуждающемся в этом, сконструированного олигонуклеотида, конструкции нуклеиновой кислоты, вектора или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. Введение может включать доставку одним или несколькими путями доставки, такими как пероральный, ушной, глазной, ректальный или любой их комбинацией. Введение может включать внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, интратекальную инъекцию, интраорбитальную инъекцию, подкожную инъекцию или любую их комбинацию. Лечение может включать более одного сконструированного олигонуклеотида, доставляемого в разовой дозе. Доставка может быть одновременной доставкой, такой как доставка более чем одного сконструированного олигонуклеотида за одну инъекцию или за две отдельные инъекции одновременно. Доставка может быть последовательной, такой как доставка первой дозы и второй дозы, которые могут быть разделены периодом времени, таким как минуты, часы, дни, недели или месяцы.

[00186] Лечение может включать вторую терапию или комбинированную терапию. В случаях лечения рака, вторая терапия может включать облучение, химиотерапию, иммунотерапию, хирургическое вмешательство или любую их комбинацию. В случаях лечения вирусной инфекции, вторая терапия может включать иммунотерапию, противовирусные препараты или любую их комбинацию. В случаях лечения фиброза, вторая терапия может включать изменение образа жизни, трансплантацию органов, оксигенотерапию, восстановление органов, фармацевтическую композицию или любую их комбинацию. Введение второй терапии может быть одновременным или последовательным, например, разделенным периодом времени, таким как минуты, часы, дни, недели или месяцы.

[00187] В некоторых случаях, у субъекта может быть ранее не диагностировано заболевание или состояние. В некоторых случаях, у субъекта может быть диагностировано заболевание или состояние. В некоторых случаях, субъекту может не быть поставлен окончательный диагноз заболевания или состояния. В некоторых случаях, субъект мог ранее иметь заболевание или состояние. Субъект может находиться в ремиссии. Субъект может подвергаться риску развития заболевания или состояния (например, основанного, по меньшей мере, частично на предшествующем состоянии, факторе образа жизни, генетическом варианте или любой их комбинации). Субъект мог пройти диагностический тест. Диагностический тест может включать процедуру визуализации, анализ крови, анализ патологии ткани, анализ биомаркера или любую их комбинацию. В некоторых случаях, заболевание или состояние может представлять собой фиброз или родственное состояние. В некоторых случаях, заболевание или состояние может быть вирусной инфекцией, такой как инфекция SARS-CoV, инфекция SARS-CoV2, инфекция MERS-CoV, инфекция CoV-NKU1, инфекция HIV, инфекция HCV или любая их комбинация. В некоторых случаях, заболевание или состояние может быть раком, таким как рак головы, рак шеи, рак кожи, рак шейки матки, рак предстательной железы или любая их комбинация.

[00188] Способы могут включать способы доставки *in vivo* или *in vitro*. Способы

могут включать контакт клетки, такой как клетка *in vivo*, со сконструированным олигонуклеотидом, конструкцией нуклеиновой кислоты, вектором или фармацевтической композицией, как описано в настоящем документе. Способы могут включать контакт клетки, такой как выделенная и очищенная клетка (такая как клетка *in vitro*), со сконструированным олигонуклеотидом, конструкцией нуклеиновой кислоты, вектором или фармацевтической композицией, как описано в настоящем документе. Способы могут включать контакт ткани, такой как ткань *in vivo* или выделенная ткань *in vitro*, со сконструированным олигонуклеотидом, конструкцией нуклеиновой кислоты, вектором или фармацевтической композицией, как описано в настоящем документе.

[00189] Набор может включать сконструированный олигонуклеотид в контейнере, конструкцию нуклеиновой кислоты в контейнере, вектор в контейнере, фармацевтическую композицию в контейнере. Набор может включать более одного сконструированного олигонуклеотида в контейнере, более одного вектора в контейнере, более одной конструкции нуклеиновой кислоты в контейнере или более одной фармацевтической композиции в контейнере. Набор может включать множество контейнеров, каждый из которых содержит один или несколько сконструированных олигонуклеотидов, или конструкций нуклеиновых кислот, или векторов, или фармацевтических композиций. Набор может включать эксципиент, или разбавитель, или буфер, или жидкую, или гелеобразную среду для хранения сконструированного олигонуклеотида, конструкции нуклеиновой кислоты, вектора или фармацевтической композиции. Набор может включать эксципиент, или разбавитель, или буфер, или жидкую, или гелеобразную среду для доставки *in vivo* субъекту сконструированного олигонуклеотида, конструкции нуклеиновой кислоты, вектора или фармацевтической композиции. Эксципиент, или разбавитель, или буфер, или жидкая, или гелеобразная среда могут быть включены в контейнер, содержащий сконструированный олигонуклеотид (или конструкцию нуклеиновой кислоты, или вектор, или фармацевтическую композицию), или помещены в отдельный контейнер. Набор может включать средство доставки, такое как шприц или игла. Набор может включать один или несколько реагентов для последующего анализа.

[00190] Ссылаясь на **ФИГ. 1А-В**, на этой фигуре показаны последовательности направляющей цепи и пассажирской цепи существующей в природе *miR-30* и примеры сконструированных членов семейства. На **ФИГ. 1А** показаны последовательности всех существующих в природе членов семейства *miR-30*, обнаруженных у человека (т.е. *miR-30a-e-5p*), которые могут обладать активностью супрессора опухоли при **HNSCC**. Вариации последовательности между различными членами семейства по сравнению с *miR-30a-5p* выделены светло-серым цветом. Основание гуанидина в положении 13 (выделено темно-серым цветом) представляет собой добавление не существующей в природе последовательности, включающей подмножество сконструированных членов семейства, которые могут иметь преимущества перед существующей в природе последовательностью при разработке лекарственных средств. Мы внедрили эту

модификацию последовательности в подмножество олигонуклеотидов. На **ФИГ. 1В** показана последовательность зрелой пассажирской цепи miR-30a-3p, обнаруженной в дуплексе miR-30a человека. Перечислены примеры не существующих в природе последовательностей пассажирских цепей (SEQ ID NO: 6 и с 46 по 51), которые можно использовать в комбинации с направляющими цепями для частичного создания библиотеки миметиков дуплексов miR-30a. Изменения в последовательности miR-30a-3p выделены серым цветом. Модификации сконструированной последовательности могут быть реализованы для изменения структуры дуплекса и биохимических характеристик, включая стабильность к нуклеазам и активность.

[00191] Ссылаясь на **ФИГ. 2А-С**, на этой фигуре показана схематическая визуализация взаимодействий направляющей цепи с родственными сайтами-мишенями в 3'UTR онкогенных мРНК. На **ФИГ. 2А** показана свободная энергия (ΔG), и гибридизация между существующей в природе последовательностью miR-30a-5p и сайтами-мишенями в 3'UTR транскриптов ITGA6, SERPINE1 и EGFR может быть спрогнозирована с использованием программного обеспечения RNA hybrid 2.2. На **ФИГ. 2В** показана свободная энергия (ΔG) и гибридизация между сконструированным семейством G007-30 (SEQ ID NO: 39), содержащим вставку «G» в положении 13, и сайтами-мишенями ITGA6, SERPINE1 и EGFR. Обратите внимание, что более низкая прогнозируемая свободная энергия и большая комплементарность могут свидетельствовать об улучшении распознавания мишеней. На **ФИГ. 2С** показано, что миметик, содержащий ту же вставку «G» в положении 13, что и в G007-30, может демонстрировать улучшенный нокдаун избранных онкогенных мишеней. Дуплексы M30-021 и M30-037 состоят из направляющих цепей G039-30 (SEQ ID NO: 68) и G011-30 (SEQ ID NO: 55), соответственно, и содержат существующую в природе последовательность miR-30a с некоторыми химическими модификациями. M30-040 состоит из сконструированной направляющей цепи G032-30 (SEQ ID NO: 65), и M30-048 состоит из направляющей цепи G132-30 (SEQ ID NO: 88), обе из которых имеют вставку «G» G007-30, но с различными схемами химической модификации. Клетки UM-SCC-47 высевают в 6-луночные планшеты и трансфицируют 15 нМ указанных сконструированных миметиков miR-30 в течение 72 часов. После обработки, из лунок собирают общую РНК и проводят RT-qPCR для определения экспрессии ITGA6, SERPINE1 и EGFR. HPRT1 служит в качестве эндогенного контроля нормализации, и уровни экспрессии нормализуют до трансфекций отрицательного контроля (Отр. кон.). В каждом случае, M30-040 со вставкой «G» продемонстрировал больший нокдаун целевых онкогенов, чем M30-021 и M30-037 (последовательность существующей в природе направляющей цепи), и продемонстрировал хороший или больший нокдаун таргетных онкогенов, чем M30-048, который также имеет вставку «G».

[00192] Ссылаясь на **ФИГ. 3**, на этой фигуре показана схематическая визуализация сайтов-мишеней miR-30-5p в MTDH 3'UTR. Показана иллюстрация мРНК MTDH, включая ее кодирующий домен и три экспериментально подтвержденных сайта-мишени miR-30-5p (обозначены серым цветом) в ее 3'UTR. Гибридизацию между существующими

в природе miR-30a-5p и сайтами-мишенями MTDH, а также расчетную свободную энергию (ΔG) для miR-30-5p и всех указанных сконструированных направляющих цепей рассчитывают с использованием программного обеспечения RNAhybrid 2.2 (<https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/RNAhybrid>). Также указывается чистая сумма свободной энергии по всем трем сайтам-мишеням (NET) и их усредненная ΔG (Ср.). Обратите внимание, что все искусственные направляющие цепи имеют более низкую рассчитанную чистую и усредненную свободную энергию для гибридизации, чем существующие в природе члены семейства miR-30-5p, что свидетельствует об улучшенном распознавании мишеней.

[00193] Ссылаясь на **Таблицу 8**, в этой таблице показана рассчитанная потребность в свободной энергии для таргетного распознавания существующими в природе и миметиками направляющих цепей семейства miR-30 в сайтах 3'UTR в транскриптах генов EGFR, IGF1R, MET и IRS1. Указано, что типовые конструкции направляющей цепи миметика miR-30 включают G007-30 (SEQ ID NO: 39) и G064-30 (SEQ ID NO: 43), которые прогнозируют улучшенное спаривание оснований и более низкое таргетирование G этих онкогенов.

Таблица 8: Рассчитанные потребности в свободной энергии для распознавания мишеней направляющих цепей миметика в нижележащем транскрипте miR-30

SEQ ID NO:	Направляющая цепь	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]			
		EGFR	IGF1R	MET	IRS1
1	miR-30a-5p	-15,0	-16,4	-10,6	-19,8
2	miR-30b-5p	-13,6	-17,0	-11,6	-13,6
3	miR-30c-5b	-11,8	-17,0	-11,6	-13,6
4	miR-30d-5p	-14,8	-14,9	-10,6	-19,8
5	miR-30e-5p	-15,8	-16,4	-11,6	-19,8
628	G079-30	-15,5	-16,5	-10,6	-21,0
629	G080-30	-15,2	-15,3	-10,6	-14,0
630	G081-30	-14,2	-15,3	-10,6	-14,0
631	G082-30	-13,6	-15,3	-10,6	-13,0
632	G083-30	-12,3	-15,3	-10,6	-13,0
633	G084-30	-13,7	-13,9	-10,8	-12,1
634	G085-30	-11,8	-13,9	-10,8	-12,1
635	G086-30	-13,6	-13,9	-10,6	-12,1
636	G087-30	-11,8	-13,9	-10,6	-12,1
39	G007-30	-18,1	-17,4	-10,6	-21,1
624	G075-30	-14,1	-18,0	-14,1	-17,9
44	G065-30	-13,0	-18,0	-14,1	-17,8
40	G061-30	-16,4	-14,5	-10,6	-19,4
41	G062-30	-17,1	-17,4	-12,4	-21,1
42	G063-30	-16,2	-16,4	-11,0	-19,4
637	G088-30	-18,5	-16,7	-10,6	-16,1
638	G089-30	-13,0	-17,2	-10,6	-17,3

639	G090-30	-17,3	-18,2	-10,6	-18,8
640	G091-30	-13,4	-15,6	-11,1	-21,6
626	G077-30	-19,6	-17,2	-10,6	-18,7
627	G078-30	-19,8	-16,7	-10,6	-18,3
641	G092-30	-16,1	-17,3	-10,6	-21,4
642	G093-30	-19,3	-17,5	-10,6	-21,0

* Свободную энергию (ΔG) рассчитывают с использованием RNAhybrid 2.2 между указанными последовательностями направляющих цепей миметика и сайтами-мишенями в 3'UTR EGFR (SEQ ID NO: 469), IGF1R (SEQ ID NO: 832), MET (SEQ ID NO: 833) и транскриптах генов IRS2 (SEQ ID NO: 834). Более низкая прогнозируемая свободная энергия (ΔG) предполагает улучшенное распознавание мишеней.

[00194] Ссылаясь на **ФИГ. 4А-D**, на этой фигуре показано, что сконструированные олигонуклеотиды, гибридные с образованием новых миметиков miR-30-5p, могут иметь эквивалентную или улучшенную противоопухолевую активность в линиях раковых клеток. На **ФИГ. 4А** показано, что клетки UM-SCC-1, UM-SCC-47 и UM-SCC-109 высевают в 96-луночные планшеты и трансфицируют миметиками 15 нМ с использованием агента РНКi_{max} через 6 часов после посева в течение 5 дней. После обработки, жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ. Все данные представляют собой среднее \pm СОС относительно клеток, обработанных без миметика (обозначенных как 100% жизнеспособность). Все миметики могут иметь уникальные образцы химических модификаций, и могут иметь одну из модифицированных пассажирских нитей. Миметики разделяются на основе направляющей последовательности, включающей производные miR-30a-5p (нативный) или производные miR-G-30-5p (сконструированный). Противоопухолевая активность для каждого миметика может быть статистически ($P < 0,05$) улучшением снижения жизнеспособности клеток или эквивалентна природному дуплексу miR-30a в каждой клеточной линии. На **ФИГ. 4В** показана активность люциферазы после обработки в сублинии UM-SCC-1 (UM-SCC-1^{luc}), генетически сконструированной для сверхэкспрессии репортера люциферазы, содержащего сайты-мишени miR-30, имеющие отношение к раку, в его 3'-нетранслируемой области (UTR). Клетки UM-SCC-1^{luc} высевают в 96-луночные планшеты и трансфицируют 15 нМ миметиками с использованием агента РНКi_{max} через 6 часов после посева в течение 3 дней перед лизисом клеток и анализом люциферазы. На **ФИГ. 4С** показана противоопухолевая активность нативной miR-30a и типовых сконструированных миметиков, M30-043 и M30-046, в дополнительных клеточных линиях с различным генетическим фоном. Указанные линии раковых клеток помещают в 96-луночные планшеты и трансфицируют 25 нМ миметиками с использованием агента РНКi_{max} через 6 часов после посева в течение 5 дней. После обработки, жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ. Указана статистическая значимость ($P < 0,01$) по сравнению с обработкой Отр. кон. На **ФИГ. 4D** показана дополнительная противоопухолевая активность панели сконструированных миметиков

miR-30 в дополнительных клеточных линиях отмены с различным гистологическим и генетическим фоном. Указанные линии раковых клеток помещают в 96-луночные планшеты и трансфицируют 25 нМ миметиками с использованием агента RNKimax через 6 часов после посева в течение 5 дней. После обработки, жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ. Указана статистическая значимость ($P < 0,01$) по сравнению с обработкой Отр. кон. Все данные представляют собой среднее \pm СОС минимум из трех независимых экспериментов.

[00195] Ссылаясь на **ФИГ. 5А-В**, на этой фигуре показано, что химические модификации и структурные модификации сконструированных мимических дуплексов могут улучшить стабильность направляющей цепи и дуплекса в отношении биологических нуклеаз. На **ФИГ. 5А** показан пример Urea-PAGE разделения маркера нуклеиновой кислоты (М) и образца, содержащего миметик дуплекса, направляющую цепь и деградированные фрагменты ($\leq n-1$). На **ФИГ. 5В** показано, что сконструированные миметики miR-30-5p с концентрацией 10 мкМ инкубируют в 10% сыворотке человека при 37°C в течение указанного промежутка времени. Стабильность дуплекса в каждый момент времени визуализируют с помощью денатурации Urea-PAGE. Исключительный пример показывает, что удаление внутренней петли из одного нуклеотида в М30-040 стабилизирует миметик дуплекса М30-044 по отношению к биологическим нуклеазам до 7 дней (168 часов).

[00196] Ссылаясь на **ФИГ. 6А-В**, на этой фигуре показано, что модификация последовательности миметика и структуры может улучшить стабильность. На **ФИГ. 6А** показаны сконструированные миметики; М30-025, М30-040 и М30-044; которые имеют идентичную высокостабильную сконструированную направляющую нить G032-30 (SEQ ID NO: 65) в дуплексе с пассажирскими цепями с последовательностью и химическими модификациями, которые изменяют структуру миметика. Показана схема конструкции М30-044, включающая конструктивные признаки, которые могут еще больше повысить стабильность миметика. Основания, выделенные жирным шрифтом, содержат 2'-О-метильные модификации, основания нижнего регистра имеют 2'-фторзамещения, «ps» означает фосфотиоатную основу и (амино С6) указывает на добавление аминокислотной цепи. На **ФИГ. 6В** показано, что миметики инкубируют в 10% сыворотке человека при 37°C в течение указанного периода времени. Стабильность дуплекса в каждый момент времени визуализируют с помощью денатурации Urea-PAGE. Миметики с повышенной стабильностью могут быть предпочтительными для использования с системами доставки на основе конъюгации, в которых миметик может подвергаться непосредственному воздействию нуклеаз в биологических жидкостях, и доставка не обеспечивает каких-либо дополнительных преимуществ экранирования. М30-040 проявляет более высокую противоопухолевую активность по сравнению с М30-025 или М30-044, как показано ранее на **ФИГ. 4В**.

[00197] Ссылаясь на **ФИГ. 7А-С**, на этой фигуре показано влияние изменений последовательности на структуру и активность миметика. На **ФИГ. 7А** показаны

последовательности миметиков; М30-033, М30-034 и М30-040. Все направляющие цепи имеют сходные химические модификации (не показаны). То же самое верно и для пассажирских цепей. М30-033 и М30-034 состоят из высокостабильной направляющей цепи G042-30 (SEQ ID NO: 69), которая содержит существующую в природе направляющую последовательность miR-30a-5p. М30-040 состоит из G032-30 (SEQ ID NO: 65), которая имеет химические модификации, идентичные G042-30, но имеет вставленную «G» в положении 13 (выделено серым цветом). М30-033 сохраняет структуру, аналогичную М30-040 (т. е. внутреннюю петлю), и М30-034 имеет ту же пассажирскую цепь, что и М30-040. На **ФИГ. 7В** показана панель из 6 клеточных линий HNSCC, которые трансфицированы М30-033, М30-034, М30-040 или отрицательным контролем (Отр. кон.) при 15 нМ в течение 5 дней, как описано выше. Жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ. Ложные обработки трансфицируют в отсутствие миметика. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов. Статистическое улучшение ($P < 0,01$) снижения жизнеспособности клеток М30-040 по сравнению с М30-033 (*) и М30-043 (#) определяют с помощью двустороннего t-критерия. На **ФИГ. 7С** показана активность люциферазы после обработки 15 нМ UM-SCC-1^{luc}, генетически сконструированного для сверхэкспрессии репортера люциферазы, содержащего сайты-мишени miR-30 в его 3'UTR. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов. В совокупности, М30-040 демонстрирует большее снижение жизнеспособности клеток и активности нокдауна люциферазы.

[00198] Ссылаясь на **ФИГ. 8А-В**, на этой фигуре показано, что противоопухолевая активность миметика miR-30, М30-040, зависит от включения направляющей цепи в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC). На **ФИГ. 8А** показана структура двух модификаций, которые могут быть сделаны на 5'-конце направляющей цепи. В этом эксперименте синтезируют два варианта М30-040 либо с 5'-концевой метильной группой (5'-ОМетильный), либо с модификацией аминокислотной 6-цепи (5'-Амино С6) направляющей цепи, называемые миметиками 5'ОМе М30-040 и 5'Амино С6 М30-040, соответственно. Химическая модификация 5'-гидроксильного конца в направляющих цепях может ослаблять активность, по меньшей мере, в отношении дуплексов кРНК путем блокирования внутриклеточного фосфорилирования и последующего распознавания RISC эффектором. На **ФИГ. 8В** показаны раковые клетки UM-SCC-1 и A431, обработанные каждым миметиком в дозе 15 нМ, и жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ на 5 день, как описано выше. Обе 5'-концевые модификации препятствуют противораковой клеточной активности М30-040 *in vitro*.

[00199] Ссылаясь на **ФИГ. 9А-С**, на этой фигуре показан пример пути разработки сконструированного миметика miR-30 с улучшенной активностью. На **ФИГ. 9А**, последовательность и структура миметиков М30-037 и М30-043 состоят из направляющих цепей G011-30 (SEQ ID NO: 55) и G129-30 (SEQ ID NO: 86), соответственно, и содержат существующую в природе последовательность miR-30a с химическими модификациями,

как показано. Последовательность и структуры также показаны для сконструированных миметиков M30-046 и M30-048, которые состоят из направляющей цепи G130-30 (SEQ ID NO: 87) и G132-30 (SEQ ID NO: 88), соответственно, и содержат сконструированную последовательность. Его химическая модификация разработана для сохранения политаргетной активности нижестоящих транскриптов. Показана схема дизайна по отношению к M30-048, включающая аккумуляцию признаков, ведущих к улучшенной активности, включая паттерн модификации 3'-конца и структуру, имитирующую петлю. Основания, выделенные жирным шрифтом, содержат 2'-О-метилловые модификации, основания в нижнем регистре имеют 2'-фторные замены, «ps» означает фосфотиоатный остов и (Амино С6) указывает на добавление аминокислотной цепи. На **ФИГ. 9В** показана противоопухолевая активность на панели линий раковых клеток, трансфицированных указанными миметиками или отрицательным контролем (Отр. кон.) при 15 нМ в течение 5 дней. Жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа ХТТ. Ложные обработки трансфицируют в отсутствие миметика. Все данные представляют собой среднее \pm СОС, по меньшей мере, трех независимых экспериментов. На **ФИГ. 9С** показана активность люциферазы после обработки 15 нМ UM-SCC-1^{luc}, как описано выше. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов.

[00200] Ссылаясь на **ФИГ. 10А-В**, **ФИГ. 10А** демонстрирует улучшенную противораковую активность и сайленсинг сконструированного миметика M30-043, который состоит из направляющей цепи G129-30 (SEQ ID NO: 86), который представляет собой миметик miR-30, содержащий существующую в природе последовательность miR-30a с химическими модификациями. По сравнению с не модифицированной существующей в природе miR-30a, M30-043 обладает улучшенной активностью в отношении жизнеспособности клеток при 7,5 нМ на панели из 7 клеточных линий HNSCC *in vitro*. Указана статистическая значимость ($P < 0,05$) по сравнению с обработкой miR-30a. На **ФИГ. 10В** показана активность люциферазы после обработки 15 нМ в сублинии UM-SCC-1 (UM-SCC-1^{luc}), генетически сконструированной для сверхэкспрессии репортера люциферазы, содержащего сайты-мишени miR-30 в пределах его 3'UTR. Ложные образцы трансфицируют в отсутствие API. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов.

[00201] Ссылаясь на **ФИГ. 11А-В**, на этой фигуре показано снижение врожденной иммуностимуляции для сконструированных миметиков miR-30. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) ($\sim 2-6 \times 10^5$ клеток) высевают в круглодонные 96-луночные планшеты и трансфицируют при концентрации 133 нМ указанных миметиков в течение 48 часов с помощью реагента RNKiMAX. Уровни TNF- α (**ФИГ. 11А**) и IFN- α (**ФИГ. 11В**) в надосадочной среде количественно определяют с помощью ELISA. Поли (dA:dT) олигонуклеотид служит положительным контролем для иммуностимуляции. Трансфекция не модифицированным химически дуплексом РНК (Не мод.) демонстрирует потенциал иммуностимуляции миметика. Клетки, обработанные в отсутствие миметика,

служат для установления исходного уровня.

[00202] Ссылаясь на **ФИГ. 12А-Д**, на этой фигуре показана сенсибилизация раковых клеток к одобренным методам лечения, цисплатину и цетуксимабу, при лечении модифицированным миметиком М30-040 в комбинации *in vitro*. На **ФИГ. 12А** показано, что раковые клетки UM-SCC-1 и -46 культивируют в присутствии возрастающих микродоз цисплатина в течение ≥ 3 месяцев для создания сублиний, резистентных к цисплатину. Кривые доза-ответ, оценивающие цитотоксичность, демонстрируют повышенную резистентность к цисплатину по сравнению с родительскими клеточными линиями. На **ФИГ. 12В** показано, что родительские и резистентные к цисплатину клеточные линии трансфицируют 15 нМ М30-040 или неспецифическим контрольным аналогом (Отр. кон.) в течение 5 дней, как описано выше. Относительное количество клеток определяют количественно с помощью ХТТ. Данные нормализуют для ложного лечения трансфекцией. На **ФИГ. 12С** показана комбинированная обработка родительских клеток UM-SCC-1 и -46, трансфицированных М30-040, при 15 нМ в течение 48 ч, и затем последовательно обработанных цисплатином при их соответствующих концентрациях IC50 (Цис IC50). Относительное количество клеток определяют количественно с помощью ХТТ на 5 день после трансфекции. На **ФИГ. 12Д** показана другая линия раковых клеток, UM-SCC-47, трансфицированная 15 нМ М30-040 в течение 48 часов, и затем обработанная указанными концентрациями цетуксимаба. Предварительная обработка М30-040 может сенсибилизировать клетки UM-SCC-47 к цетуксимабу.

[00203] Ссылаясь на **ФИГ. 13А-С**, на этой фигуре показана противоопухолевая активность в ортотопических опухолях HNSCC. На **ФИГ. 13А** показано, что самкам мышей SCID имплантируют сублинию UM-SCC-1^{Luc} в дно ротовой полости на левой стороне ротовой полости. Через 14 дней после имплантации опухоли, биолюминесценцию контролируют у живых животных с помощью системы визуализации *In Vivo* (IVIS) путем введения D-люциферина в дозе 150 мг/кг посредством внутрибрюшинной инъекции. Животных лечат внутривенной инъекцией (в/в) 3 дозами В1W по 3 мг/кг NOV340 (PMID: 24832107) LNP-составленными миметиками М30-037 и М30-040 или пустым контролем NOV340 LNP. На изображениях показана биолюминесценция опухоли у пары анестезированных животных в каждой группе лечения на 0 день до первой дозы и на 13 день исследования. На **ФИГ. 13В** показано количественное определение биолюминесценции для каждого животного в указанные моменты времени и построение графика среднего излучения \pm СОС для получения кривых роста опухоли. Указаны 3 последовательные дозы В1W составленного миметика. На **ФИГ. 13С**, самкам мышей SCID имплантируют опухоли UM-SCC-109 в правый бок, выращивают до ~150 мм³, и затем обрабатывают внутривенной инъекцией (в/в) в дозе 3 мг/кг NOV340-составленного М30-040 или пустого контроля NOV340 LNP для 6 доз по схеме В1W. Кривые роста опухоли строят путем расчета объема опухоли в каждый момент времени. Значительную задержку роста наблюдают при обработке М30-040.

[00204] Ссылаясь на **ФИГ. 14А-В**, на этой фигуре показано местное лечение

опухоли с помощью сконструированного миметика M30-048. На **ФИГ. 14А** показано, что самкам мышей SCID имплантируют сублинию UM-SCC-1^{Luc} в дно ротовой полости на левой стороне ротовой полости. Через 14 дней после имплантации опухоли, биолюминесценцию контролируют у живых животных с помощью системы визуализации In Vivo (IVIS) путем введения D-люциферина в дозе 150 мг/кг посредством внутрибрюшинной инъекции. Сконструированный миметик, M30-048, или миметик отрицательного контроля (Отр. кон.) оставляют в виде геля ателоколлагена с использованием локального набора AteloGene® (koken). Животных обрабатывают однократно 1,5 мг/кг или 3 мг/кг M30-048 или 3 мг/кг миметика Отр. кон., и сайленсинг люциферазы отслеживают в течение 96 часов. На **ФИГ. 14В** показан количественный анализ сигнала люциферазы, который полностью исчезает через 96 часов при обеих дозах.

[00205] Ссылаясь на **ФИГ. 15**, на этой фигуре показаны существующие в природе последовательности направляющих цепей miR-29 и примеры сконструированных членов семейства. Показаны последовательности существующих в природе членов семейства miR-29, обнаруженных у человека (т.е. miR-29a-3p). Вариации последовательности между различными членами семейства по сравнению с miR-29c-3p выделены серым цветом. Примеры не существующих в природе последовательностей, содержащих подмножества сконструированных членов семейства, могут включать (i) объединение естественных различий между miR-29a-3p и miR-29b-3p в гибридные последовательности (гибрид); (ii) мутации оснований А-в-Г и/или U-в-Г в положениях 14 и/или 15, соответственно (мутация); (iii) вставку гуанидинового основания в положении 15 (вставка); и (iv) последовательности, сочетающие мутацию со вставкой основания в miR-29b-3p (мут. + вставка) или гибридной последовательностью (гибрид+мут. + вставка). Не существующие в природе изменения последовательности выделены светло-серым цветом. Также показано, что обрезка 3'-конца на 1-2 нуклеотида включает дополнительные варианты.

[00206] Ссылаясь на **ФИГ. 16**, на этой фигуре показана химическая визуализация гена клетки-хозяина человека, который является эпигенетическим модификатором и участвует в раке и реактивации латентного вируса HIV. Показана иллюстрация мРНК TET1, включая ее кодирующий домен и три экспериментально подтвержденных сайта-мишени miR-29 (обозначены серым цветом) в пределах его 3'UTR. Гибридизацию между существующей в природе miR-29b-3p и сайтами-мишенями TET1, а также расчетную свободную энергию (ΔG) для miR-29-3p и указанных искусственных направляющих цепей рассчитывают с помощью программного обеспечения RNAhybrid 2.2 (<https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/RNAhybrid>). Также указывается чистая сумма свободной энергии по всем трем сайтам-мишеням (NET) и их усредненное значение ΔG (Ср.). Обратите внимание, что все искусственные направляющие цепи могут иметь более низкую расчетную чистую и усредненную свободную энергию для гибридизации, чем естественная miR-29b-3p, что свидетельствует об улучшенном распознавании мишени. Как и в примере NEF, изображенном на **ФИГ. 22**, сконструированные направляющие цепи

miR-29, изображенные на **ФИГ. 16**, можно использовать для связывания и ингибирования мРНК, экспрессирующей белок-хозяин TET1, с более низкой прогнозируемой свободной энергией (ΔG), большей специфичностью и большей комплементарностью, чем соответствующие последовательности существующих в природе миРНК, не содержащие модификаций, описанных в настоящем документе. Поскольку TET1 важен при многих нарушениях, включая рак и вирусные инфекции, это демонстрирует, что сконструированные направляющие цепи miR-29 могут иметь улучшенные свойства в качестве терапевтических средств за счет улучшения таргетирования TET1.

[00207] Ссылаясь на **ФИГ. 17** на этой фигуре показано, что миметики miR-29 могут иметь эквивалентную или большую активность нокдауна по сравнению с нативной miR-29b-1. Люциферазная активность стабильной сублинии клеток НЕК (Δ), генетически сконструированных для сверхэкспрессии репортера люциферазы, содержащего сайт-мишень miR-29 в его 3'UTR. Клетки НЕК^{luc} высевают в 96-луночные планшеты и трансфицируют 15 нМ миметиками с использованием агента РНКimax через 6 часов после посева в течение 3 дней перед лизисом клеток и анализом люциферазы. Ложные обработки трансфицируют в отсутствие миметика. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов через 72 часа после трансфекции.

[00208] Ссылаясь на **ФИГ. 18А-В**, на этой фигуре показано, как модификация пассажирской цепи влияет на стабильность миметика при отсутствии химических модификаций направляющей цепи. На **ФИГ. 18А** показано сравнение последовательности нативного дуплекса miR-29b-1 с миметиками M29-004 и M29-012, в которых их пассажирские цепи (верхняя цепь) содержат три концевых 2'О-метиловых нуклеотида (выделены жирным шрифтом) на обоих концах с аминокислотной 6-цепи (Амино С6) 5'-кэпа. Комплементарность дуплекса усилена за счет изменений последовательности в M29-012. В некоторых случаях, химическая модификация может быть выполнена для любой из направляющих цепей. На **ФИГ. 18В** показано, что уменьшение петли дуплекса в сочетании с характером химической модификации пассажирской цепи способствует улучшению стабильности дуплекса в отсутствие дополнительной химической модификации направляющей цепи. 5 мкМ miR-29b-1 и миметиков miR-29 инкубируют в 10% сыворотке человека при 37°C в течение указанного периода времени. Стабильность дуплекса визуализируют в указанные моменты времени с помощью денатурирующего Urea-PAGE.

[00209] Ссылаясь на **ФИГ. 19А-В**, на этой фигуре показано, что химические модификации могут улучшать стабильность миметика miR-29. На **ФИГ. 19А** показана последовательность и структура типовых сконструированных миметиков miR-29 с химическими модификациями для их стабилизации по отношению к нуклеазам человека. На **ФИГ. 19В** показано, что миметики miR-29 инкубируют в 10% сыворотке человека при 37°C в течение указанного периода времени. Стабильность дуплекса в каждый момент времени визуализируют с помощью денатурирующего Urea-PAGE. Временные точки без полос или с заметным размытием представляют собой либо отсутствующие временные

точки образцов, либо ошибку загрузки пользователем, соответственно.

[00210] Ссылаясь на **ФИГ. 20А-С**, на этой фигуре показана модификация пассажирской цепи, которая может улучшить активность нокдауна нативной miR-29a-3p и miR-29b-3p. На **ФИГ. 20А** показано сравнение последовательности нативного дуплекса miR-29a с миметиками M29-023 и M29-002, которые отличаются составом пассажирской цепи. Все три дуплекса содержат не модифицированную существующую в природе последовательность направляющей цепи miR-29a-3p. Основания, выделенные жирным шрифтом, содержат 2'-О-метил. Также показана модификация аминокислотной цепи (Амино С6) 5'-конца для указанных пассажирских цепей. На **ФИГ. 20В** показано сравнение последовательности нативного дуплекса miR-29b с миметиками M29-007 и M29-008. Все три дуплекса содержат одну и ту же не модифицированную существующую в природе последовательность направляющей цепи miR-29b-3p. На **ФИГ. 20С** показана люциферазная активность после обработки стабильной сублинии клеток НЕК (НЕК^{luc}), генетически сконструированной для сверхэкспрессии репортера люциферазы, содержащего сайт-мишень miR-29 в его 3'UTR, с 15 нМ нативной miR-29a, нативной miR-29b и миметика miR-29. Все данные представляют собой среднее \pm СОС из трех независимых экспериментов, в которых клетки анализируют через 72 часа после трансфекции. Активность нокдауна миметиков, содержащих нативную miR-29a-3p (29a-3p) или miR-29b-3p (29b-3p), может быть улучшена по сравнению с существующими в природе дуплексами miR-29a и miR-29b путем гибридизации направляющих цепей с модифицированными пассажирскими цепями.

[00211] Ссылаясь на **ФИГ. 21**, на этой фигуре показано снижение врожденной иммуностимуляции для сконструированных миметиков miR-29. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) ($\sim 2 \times 10^5$ клеток) высевают в круглодонные 96-луночные планшеты и трансфицируют указанными миметиками в концентрации 133 нМ в течение 48 часов реагентом RNKiMAX. Уровни IFN- α и TNF- α в супернатанте количественно определяют с помощью ELISA. Поли(dA:dT) олигонуклеотид и не модифицированный дуплекс РНК с известными сильными стимулирующими эффектами (Пол. контр.) служат в качестве положительного контроля для иммуностимуляции. Трансфекция не модифицированными химически дуплексами miR-29a и miR-29b (Не мод.) служит сравнительным контролем для указанных примеров миметиков, содержащих химические модификации. Клетки, обработанные в отсутствие миметика, служат для установления исходного уровня.

[00212] Ссылаясь на **ФИГ. 22А-В**, на этой фигуре показана схематическая визуализация транскрипта вирусной РНК HIV, который кодирует вирусный белок (NEF) и может быть противовирусной мишенью для HIV. На **ФИГ. 22А** показана свободная энергия (ΔG), и гибридизация между существующей в природе miR-29b-3p с родственными сайтом-мишенью в вирусном транскрипте NEF рассчитанная с использованием программного обеспечения RNAhybrid 2.2 (<https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/RNAhybrid>). Например, искусственные направляющие цепи miR-29,

состоящие из гибридной последовательности (G003-29) и/или других не существующих в природе изменений (G004-29, G020-29, G027-29 и G031-29), могут иметь более низкую предполагаемую свободную энергию (ΔG) и большую комплементарность, обеспечивающую лучшее распознавание мишеней. Улучшенное распознавание мишени, как показано в настоящем документе, может привести к снижению свободной энергии Гиббса связывания сконструированного олигонуклеотида с РНК-мишенью, может привести к увеличению специфичности сконструированного олигонуклеотида к РНК-мишени среди множества других РНК последовательностей или комбинации этих признаков. Соответственно, сконструированные направляющие цепи miR-29, изображенные на **ФИГ. 22А** можно использовать для связывания и ингибирования мРНК, экспрессирующей вирусный белок NEF, с более низкой расчетной свободной энергией (ΔG), большей специфичностью и большей комплементарностью, чем соответствующие последовательности существующих в природе миРНК, не содержащих модификаций, описанных в настоящем документе. Таким образом, сконструированные направляющие цепи miR-29 могут проявлять мощную противовирусную активность против вирусов HIV или других вирусов, проявляющих вирусный белок NEF, как показано на **ФИГ. 22В**. 3×10^4 CD4+ Т-клеток человека трансфицируют 100 нМ либо контроля, либо миметика M29-012, либо M29-028. Через 24 часа после трансфекции, клетки инфицируют pNL4-HIV, который содержит репортер GFP, клонированный в ген NEF. Относительная экспрессия GFP, измеренная через 36 часов после заражения с помощью проточной цитометрии, значительно снижена в клетках, предварительно обработанных M29-012 и M29-028.

[00213] Ссылаясь на **ФИГ. 23А-С**, на этой фигуре показан нокдаун мРНК, связанных с репликацией и латентностью HIV, с помощью miR-29a-3p, miR-29b-3p, M29-002, M29-023 и M29-028. 1×10^5 Т-клеток Jurkat высевают в 1 мл среды в 6-луночные планшеты и немедленно обрабатывают 100 нМ контрольной, существующей в природе miR-29a, существующей в природе miR-29b или миметиками miR-29 в течение 72 часов, составленными в агент трансфекции. Клетки собирают, и общую РНК очищают с помощью наборов directzol. После обратной транскрипции, относительную экспрессию генов-мишеней miR-29 Tet3 (**ФИГ. 23А**), Циклина T1 (**ФИГ. 23В**) и DNMT3A (**ФИГ. 23С**) оценивают с помощью количественной RT-PCR. Значения представляют собой среднее значение трех биологических повторов, и планки погрешностей представляют собой СОС. *означает р-значение <0,05 по двустороннему Т-критерию Стьюдента. Во всех случаях, сконструированные миметики miR-29 обладают лучшим нокдауном мРНК-мишеней, чем природные миРНК.

[00214] Ссылаясь на **ФИГ. 24А-В**, на этой фигуре показаны расчетные потребности в свободной энергии для распознавания мишеней направляющих цепей миметиков семейства miR-29 (**ФИГ. 24А**) и miR-30 (**ФИГ. 24В**) в вирусном транскрипте SARS. Указаны типовые конструкции направляющих цепей миметиков miR-29. направляющие последовательности miR-29, например SEQ. ID. NO. 12 или SEQ. ID. NO. 103, и

направляющие последовательности miR-30, например SEQ. ID. NO. 86 или SEQ. ID. NO. 88, могут обладать противовирусной активностью в отношении вируса атипичной пневмонии.

[00215] Ссылаясь на **ФИГ. 25А-С**, на этой фигуре показаны рассчитанные потребности в свободной энергии для распознавания мишеней направляющих цепей миметика семейства miR-29 (**ФИГ. 25А**) и miR-30 (**ФИГ. 25В**) семейства в вирусном транскрипте SARS-CoV-2. Гибридизацию и свободную энергию связывания (ΔG) между выбранными направляющими цепями и тремя спрогнозированными мишенями рассчитывают с использованием программного обеспечения RNAhybrid 2.2 (<https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/RNAhybrid>). Также указывается чистая сумма свободной энергии по всем трем сайтам-мишеням (NET) и их усредненное значение ΔG (Ср.). На **ФИГ. 25С** показаны защитные эффекты типовых сконструированных миметиков miR-29 (M29-028) и miR-30 против (M30-043 и M30-48) SARS-CoV-2-индуцированной гибели клеток. 5×10^3 клеток Vero высевают в 29-луночные планшеты, и через 6 часов после посева трансфицируют 25 нМ контроля, миметиками M29-028, M30-043 или M30-048, и затем инфицируют SARS-CoV-2 (MOI 0,03) через 24 часа. Еще через 72 часа, клетки анализируют на индуцированный вирусом цитопатический эффект с использованием вирусного токсглобулина (Promega). Предварительная обработка M29-028, M30-43 или M30-048 приводит к уменьшению примерно на 30-40% гибели клеток, вызванной вирусом. Направляющие последовательности miR-29, например, SEQ. ID. NO. 102 или SEQ. ID. NO. 109, и направляющие последовательности miR-30, например SEQ. ID. NO. 86 или SEQ. ID. NO. 88, могут обладать противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2.

[00216] Ссылаясь на **ФИГ. 26**, на этой фигуре показаны рассчитанные потребности в свободной энергии для распознавания мишеней направляющих цепей миметиков семейства miR-29 в транскрипт генотипа 1 HCV. Указаны типовые конструкции направляющих цепей миметика miR-29. Направляющие последовательности miR-29, например SEQ. ID. NO. № 12, 13, 102, 103, 112, 115, 119, 117, 105, 110, 109, 100, могут обладать противовирусной активностью против генотипа 1 HCV.

[00217] Противовирусные свойства семейств miR-29, miR-30 или miR-26 также могут сохраняться среди других вирусов на основе РНК, которые содержат сайты-мишени в своем геноме или зависят от сходных транскриптов генов-хозяев (например, TET1, TET2, TET3, так далее). Основываясь на комплементарности исходных последовательностей, 26 и 32 кандидатных сайта-мишени в геномных транскриптах коронавируса SARS и SARS-CoV-2, соответственно. Расчетная свободная энергия (ΔG) для трех примеров сайтов-мишеней указывает на то, что многие члены искусственного семейства могут иметь улучшенный потенциал связывания по сравнению с нативной miR-29a-3p, miR-29b-3p или miR-30a-5p при обоих SARS (**ФИГ. 24**) и геномный транскрипт SARS-CoV-2 (**ФИГ. 25**). Аналогичным образом, члены искусственного семейства также продемонстрировали улучшенное расчетное связывание с тремя кандидатными сайтами-

мишенями в геноме вируса гепатита С (HCV) (**ФИГ. 26**). Миметики, в том числе искусственные члены семейства, могут обладать широким спектром противовирусных свойств при лечении или профилактике заражения вирусами на основе РНК.

[00218] SEQ ID NOS: 500-531, 829-831 (таблица 6) показывают последовательности-мишени miR-29 в геномной РНК коронавируса COVID-19 (SARS-CoV-2). Например, последовательности-мишени в геноме COVID-19, обозначенные SEQ. ID. NO. 500 или SEQ. ID. NO. 502, могут быть таргетированы одной или несколькими конструкциями, как описано в настоящем документе, такими как одна или несколько конструкций miR-29.

[00219] SEQ ID NOS: 474-499, 826-828 (таблица 6) показывают последовательности-мишени miR-29 в геномной РНК коронавируса SARS (SARS-CoV). Например, последовательности-мишени в геноме SARS, обозначенные SEQ. ID. NO. 474 или SEQ. ID. NO. 475 могут быть таргетированы одной или несколькими конструкциями, как описано в настоящем документе, такими как одна или несколько конструкций miR-29.

[00220] SEQ ID NO: 532-554 (таблица 6) показывают последовательности-мишени miR-29 в геномной РНК коронавируса MERS (MERS-CoV). Например, последовательности-мишени в геноме MERS, обозначенные SEQ ID NO. 535 или SEQ ID NO. 537, могут быть таргетированы одной или несколькими конструкциями, как описано в настоящем документе, такими как одна или несколько конструкций miR-29.

[00221] SEQ ID NO: 555-586 (таблица 6) показывают последовательности-мишени miR-29 в геномной РНК коронавируса HKU1 (CoV-HKU1). Например, последовательности-мишени в геноме HKU1, обозначенные SEQ ID NO. 556 или SEQ ID NO. 566, могут быть таргетированы одной или несколькими конструкциями, как описано в настоящем документе, такими как одна или несколько конструкций miR-29.

[00222] Ссылаясь на **Таблицу 9** и **ФИГ. 27**, на этой фигуре показан сконструированный искусственный противораковый miРНК-миметик E1-001, который не имеет сходной существующей в природе нкРНК. Направляющая цепь E1-001, G001-E1, предназначена для таргетирования одного или нескольких сайтов в 3'-UTR нескольких онкогенных мРНК. В **таблице 9** показаны расчетные потребности в свободной энергии для распознавания мишени направляющей цепью G001-E1 в сайтах-мишенях в онкогенных мРНК. Гибридизацию и свободную энергию связывания (ΔG) рассчитывают с использованием программного обеспечения RNAhybrid 2.2 (<https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/RNAhybrid>). На **ФИГ. 27** показана активность сконструированной искусственной miРНК E1-001 в нормальных не раковых клетках, включая фибробласты, клеточную линию пигментного эпителия сетчатки (RPE-1) или клетки оральные кератиноцитов человека (НОК). Лечение также проводят на различных линиях раковых клеток с разным генетическим фоном. Указанные клеточные линии высевают в 96-луночные планшеты и трансфицируют 7,5 нМ E1-001 с использованием агента РНКi_{max} через 6 часов после посева в течение 5 дней. Жизнеспособность клеток после обработки оценивают с помощью анализа ХТТ. Указана статистическая значимость ($P < 0,01$) по

сравнению с обработкой миРНК Отр. кон. Все данные представляют собой среднее \pm СОС минимум из трех независимых экспериментов. Линии раковых клеток значительно более чувствительны, чем не раковые клетки.

Таблица 9: Расчетная свободная энергия связывания между направляющей цепью ENG-miR-1 и различными мишенями.

SEQ ID NO:	Мишень	ΔG	SEQ ID NO:	Мишень	ΔG
594	CSNK1G1 сайт 1	-17,4	608	RAB11FIP1 сайт 4	-18
595	CSNK1G1 сайт 2	-19,1	608	RBJ сайт 1	-19,6
596	CSNK1G1 сайт 3	-20,5	609	RBJ сайт 2	-18
597	CSNK1G1 сайт 4	-21,7	610	SERBP1 сайт 1	-17,4
598	CSNK1G1 сайт 5	-21,3	611	SERBP1 сайт 2	-18
599	CSNK1G1 сайт 6	-20,1	612	CTBP1	-18,8
600	ARHGAP26 сайт 1	-20,3	613	CRKL	-24,7
601	ARHGAP26 сайт 2	-21,8	614	ITGA3	-24,2
602	ARHGAP26 сайт 3	-17,6	615	ITGAV	-18,4
603	ARHGAP26 сайт 4	-20,1	616	LAMC1	-17,1
604	ARHGAP26 сайт 5	-18,1	617	G6PC2	-19,9
605	RAB11FIP1 сайт 1	-27,3	618	PPP2R5E	-17,5
606	RAB11FIP1 сайт 2	-17,2	619	KLF17	-23,9
607	RAB11FIP1 сайт 3	-17,2			

[00223] Ссылаясь на **Таблицу 10**, в этой таблице показаны сконструированные направляющие цепи miR-205 и спрогнозированная свободная энергия связывания для РНК, имеющих отношение к раку, в 3'-НТО ZEB1 (SEQ ID NO: 590), E2F1 (SEQ ID NO: 591), HER3 (SEQ ID NO: 592) и транскриптах генов SHIP2 (SEQ ID NO: 593). Более низкая прогнозируемая свободная энергия (ΔG) предполагает улучшенное распознавание мишеней. Мишень HER3 (PMID: 19276373) представляет собой онкоген, стимулирующий рост рака, тогда как SHIP2 (PMID: 19033458) представляет собой супрессор опухоли, ингибирующий рост рака. Типовые сконструированные направляющие цепи G016-205 (SEQ ID NO: 260) и G011-205 (SEQ ID NO: 255), и спрогнозировано, что они имеют более сильное таргетирование HER3 и более слабое таргетирование SHIP2.

Таблица 10. Рассчитанные потребности в свободной энергии для распознавания мишеней направляющих цепей миметика к нижестоящему транскрипту miR-205

SEQ ID NO:	Направляющая цепь	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]			
		ZEB1	E2F1	HER3	SHIP2
32	miR-205-5p	-20,6	-29,3	-28	-30,2
840	G200-205	-22	-24,9	-27,5	-27,5

841	G201-205	-19,4	-24,9	-26,8	-29,3
262	G018-205	-19,1	-29,3	-30,4	-30,2
260	G016-205	-20,6	-32,7	-31,8	-24,6
247	G003-205	-19,9	-24,9	-32,6	-27,5
254	G010-205	-18,4	-24,9	-31,1	-29,3
245	G001-205	-22	-28,3	-31,3	-23,4
253	G009-205	19,4	-28,3	-30,6	-23,4
263	G019-205	-19,1	-32,7	-34,4	-27,2
248	G004-205	-19,9	-28,3	-36,6	-25,4
255	G011-205	-18,4	-28,3	-34,9	-25,4
842	G202-205	-22,6	-25,5	-30,7	-31,4
843	G203-205	-20,1	-25,5	-31,8	-31,4
259	G015-205	-20,6	-33,9	-34,7	-27
249	G005-205	-22,4	-30,1	-36,7	-27,5
256	G012-205	-20,1	-30,1	-37,8	-27,5
250	G006-205	-22,6	-28,9	-34,5	-25,3
257	G013-205	-20,1	-28,9	-35,6	-25,3
246	G002-205	-21,1	-23,1	-28	-28,8
844	G204-205	-21,2	-23	-26,5	-28,9
845	G205-205	-21,4	-25,5	-33,4	-31,4
261	G017-205	-19,6	-30,9	-34,7	-27,7
251	G007-205	-20,4	-30,1	-39,6	-27,5
258	G014-205	-17,6	-30,1	-36,9	-27,5
252	G008-205	-21,4	-28,9	-37,4	-25,3

*Свободная энергия (ΔG) рассчитана с использованием RNAhybrid 2.2 между указанными последовательностями направляющих цепей миметика и сайтами-мишенями в 3'UTR ZEB1 (SEQ ID NO: 590), E2F1 (SEQ ID NO: 591), HER3 (SEQ ID NO: 592) и транскриптах генов SHIP2 (SEQ ID NO: 593). Более низкая прогнозируемая свободная энергия (ΔG) предполагает улучшенное распознавание мишеней.

[00224] Ссылаясь на **Таблицу 11**, в этой таблице показаны гены-мишени, имитирующие miR-29, которые могут быть связаны с рубцеванием тканей и фиброзом. Анализ генов-кандидатов нижестоящих генов-мишеней в геноме человека выявил обогащение ряда генов, которые могут участвовать в рубцевании и фиброзе тканей, включая большинство членов суперсемейства коллагена. Миметики miR-29 могут иметь дополнительный терапевтический потенциал при фиброзных/рубцовых патологиях.

Таблица 11 - Гены-мишени миметиков miR-29, связанные с рубцеванием тканей и фиброзом

Гены-мишени			Онтология гена	Эталон (PMID)
COL1A1, COL5A3,	COL11A1, COL5A2,	COL2A1, COL4A4,	Суперсемейство коллагена; Ремоделирование	25785236; 31231509; 22772564

COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1	внеклеточного матрикса	
PDGFB, PDGFC, PDGFRB	Передача сигналов факторов роста тромбоцитов (PDGF)	29155002; 28983598; 27816607; 25678385
WISP1	Передача сигналов TGF-b/Wnt	26867691
LOXL2	Ремоделирование коллагена/внеклеточного матрикса	30986934; 28073888; 23821193
Эластин	Ремоделирование внеклеточного матрикса	10761639; 30944168
TGFB2	Трансформирующий фактор роста бета (TGF-b)	26704519; 31992593; 31939600; 29615587
HDGF	Фактор роста, полученный из гепатомы (HDGF)	19913322

[00225] Ссылаясь на **ФИГ. 28**, на этой фигуре показан одновременный нокаун транскриптов РНК DUX4 и DBET в миобластах пациентов с FSHD с помощью мультитаргетных антисмысловых олигонуклеотидов (ASO). AS-DX-10 таргетирует только транскрипт DUX4, тогда как AS-DX-25, -37 и -55 таргетируют как транскрипт DUX4, так и DBET. Иммуортиализованные миобластные клетки 15Abic высевают в 12-луночные планшеты и на следующий день трансфицируют контрольными или таргетными ASO в концентрации 50 нМ с использованием трансфекционного агента РНКiMAX. Через один день после посева, добавляют среду для дифференциации, чтобы индуцировать образование миобластов и экспрессию DUX4. Через 72 часа после трансфекции, клетки лизируют, из лунок собирают общую РНК и проводят RT-qPCR для определения экспрессии транскриптов DUX4 или DBET. ASO AS-DX-25, -37 и -55 нокаутируют как транскрипт DUX4, так и DBET, в то время как AS-DX-10 нокаутирует только DUX4.

[00226] В некоторых случаях, как показано на **ФИГ. 30**, образец **202**, содержащий генетический материал, может быть получен от субъекта **201**, такого как человек. Образец **202** может быть подвергнут одному или нескольким описанным в настоящем документе способам, таким как проведение анализа. В некоторых случаях, анализ может включать секвенирование (например, секвенирование нанопор), генотипирование, гибридизацию, амплификацию, мечение или любую их комбинацию. Один или несколько результатов метода могут быть введены в процессор **204**. Один или несколько входных параметров, таких как идентификация образца, идентификация субъекта, тип образца, ссылка или другая информация, могут быть введены в процессор **204**. Один или несколько показателей анализа могут быть введены в процессор **204**, чтобы процессор мог выдать результат, например диагноз дегенеративного заболевания диска или рекомендацию по лечению. Процессор может отправить результат, входной параметр, показатель, ссылку или любую их комбинацию на дисплей **205**, такой как визуальный дисплей или

графический интерфейс пользователя. Процессор **204** может (i) отправить результат, входной параметр, показатель или любую их комбинацию на сервер **207**, (ii) получить результат, входной параметр, показатель или любую их комбинацию с сервера **207**, (iii) или их комбинацию.

Компьютерные системы управления

[00227] В настоящем описании предложены компьютерные системы управления, которые запрограммированы для осуществления, способов по описанию. На **ФИГ. 29** показана компьютерная система 101, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована для прогнозирования или подтверждения эффективности различных конструкций для терапевтического эффекта, например, в противораковых или противовирусных терапевтических средствах. Компьютерная система 101 может регулировать различные аспекты настоящего описания, такие как, например, моделирование или идентификация конструкций для различных терапевтических целей, моделирование эффективности или стабильности конструкций или любое их сочетание. Компьютерная система 101 может быть электронным устройством пользователя или компьютерной системой, удаленно расположенной по отношению к электронному устройству. Электронное устройство может быть мобильным электронным устройством.

[00228] Компьютерная система 101 включает в себя центральный процессор (ЦП, также «процессор» и «компьютерный процессор») 105, который может быть одноядерным или многоядерным процессором или множеством процессоров для параллельной обработки. Компьютерная система 101 также включает в себя память или ячейку памяти 110 (например, оперативную память, постоянную память, флэш-память), электронный блок хранения 115 (например, жесткий диск), коммуникационный интерфейс 120 (например, сетевой адаптер) для связи с одной или несколькими другими системами и периферийными устройствами 125, такими как кэш-память, другая память, хранилище данных и/или электронные адаптеры дисплея. Память 110, запоминающее устройство 115, интерфейс 120 и периферийные устройства 125 связаны с ЦП 105 через коммуникационную шину (сплошные линии), такую как материнская плата. Блок хранения 115 может представлять собой блок хранения данных (или репозиторий данных) для хранения данных. Компьютерная система 101 может быть оперативно связана с компьютерной сетью («сетью») 130 с помощью интерфейса связи 120. Сеть 130 может представлять собой Интернет, интернет и/или экстранет, или интранет и/или экстранет, который находится на связи с Интернетом. Сеть 130 в некоторых случаях, является телекоммуникационной сетью и/или сетью передачи данных. Сеть 130 может включать в себя один или несколько компьютерных серверов, которые могут обеспечивать возможность распределенных вычислений, таких как облачные вычисления. Сеть 130, в некоторых случаях, с помощью компьютерной системы 101, может реализовать одноранговую сеть, которая может позволить устройствам, подключенным к компьютерной системе 101, вести себя как клиент или сервер.

[00229] ЦП 105 может выполнять последовательность машиночитаемых

инструкций, которые могут быть воплощены в программе или программном обеспечении. Инструкции могут быть сохранены в ячейке памяти, такой как память 110. Инструкции могут быть направлены в ЦП 105, который впоследствии может программировать или иным образом конфигурировать ЦП 105 для осуществления, способов по настоящему описанию. Примеры операций, выполняемых ЦП 105, могут включать выборку, декодирование, выполнение и обратную запись.

[00230] ЦП 105 может быть частью схемы, такой как интегральная схема. В схему могут быть включены один или несколько других компонентов системы 101. В некоторых случаях, схема представляет собой специализированную интегральную схему (ASIC).

[00231] Блок хранения 115 может хранить файлы, такие как драйверы, библиотеки и сохраненные программы. Блок хранения 115 может хранить пользовательские данные, например, пользовательские предпочтения и пользовательские программы. Компьютерная система 101 в некоторых случаях, может включать в себя один или несколько дополнительных блоков хранения данных, которые являются внешними по отношению к компьютерной системе 101, например, расположенными на удаленном сервере, который связан с компьютерной системой 101 через интрасеть или Интернет.

[00232] Компьютерная система 101 может связываться с одной или несколькими удаленными компьютерными системами через сеть 130. Например, компьютерная система 101 может связываться с удаленной компьютерной системой пользователя. Примеры удаленных компьютерных систем включают персональные компьютеры (например, портативный ПК), планшетные компьютеры (например, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab), телефоны, смартфоны (например, Apple® iPhone, устройства с поддержкой Android, BlackBerry®) или персональные цифровые помощники. Пользователь может получить доступ к компьютерной системе 101 через сеть 130.

[00233] Описанные в настоящем документе способы могут быть реализованы посредством машинного (например, компьютерного процессора) исполняемого кода, хранящегося в электронном хранилище компьютерной системы 101, например, в памяти 110 или электронном блоке хранения 115. Машиноисполняемый или машиночитаемый код может быть предоставлен в виде программного обеспечения. Во время использования, код может выполняться процессором 105. В некоторых случаях, код может быть извлечен из блока хранения 115 и сохранен в памяти 110 для быстрого доступа процессора 105. В некоторых ситуациях, электронный блок хранения 115 может быть исключен, а машиноисполняемые инструкции хранятся в памяти 110.

[00234] Код может быть предварительно скомпилирован и сконфигурирован для использования на машине с процессором, приспособленным для выполнения кода, или может быть скомпилирован во время выполнения. Код может быть предоставлен на языке программирования, который может быть выбран для выполнения кода в предварительно скомпилированном или скомпилированном виде.

[00235] Аспекты систем и способов, предусмотренных в настоящем документе, таких как компьютерная система 101, могут быть воплощены в программировании.

Различные аспекты технологии можно рассматривать как «продукты» или «готовые изделия», как правило, в форме машинного (или процессорного) исполняемого кода и/или связанных данных, которые переносятся или воплощаются в типе машиночитаемого носителя. Машиноисполняемый код может храниться в электронном блоке хранения, таком как память (например, постоянная память, оперативная память, флэш-память) или на жестком диске. Носители типа «хранилище» могут включать любую или всю материальную память компьютеров, процессоров и т.п. или связанные с ними модули, такие как различные полупроводниковые запоминающие устройства, ленточные накопители, дисковые накопители и подобные, которые могут обеспечивать долговременное хранение в любое время для программирования программного обеспечения. Все программное обеспечение или его части могут время от времени передаваться через Интернет или различные другие телекоммуникационные сети. Такие связи, например, могут обеспечить загрузку программного обеспечения с одного компьютера или процессора на другой, например, с сервера управления или центрального компьютера на компьютерную платформу сервера приложений. Таким образом, другой тип носителя, который может нести программные элементы, включает в себя оптические, электрические и электромагнитные волны, например, используемые через физические интерфейсы между локальными устройствами, через проводные и оптические стационарные сети и по различным радиоканалам. Физические элементы, передающие такие волны, такие как проводные или беспроводные каналы связи, оптические каналы связи или подобные, также могут рассматриваться как среды, несущие программное обеспечение. Используемые в настоящем документе термины, такие как «компьютерный» или «машиночитаемый носитель», если они не ограничены постоянным, материальным «носителем данных», относятся к любому носителю, который участвует в предоставлении инструкций процессору для выполнения.

[00236] Следовательно, машиночитаемый носитель, такой как машиноисполняемый код, может принимать множество форм, включая, помимо прочего, материальный носитель данных, носитель несущей волны или физическую среду передачи. Энергонезависимые носители данных включают, например, оптические или магнитные диски, такие как любые запоминающие устройства в любом(ых) компьютере(ах) или подобных, например, которые можно использовать для осуществления баз данных и т. д., показанных на чертежах. Энергонезависимые носители данных включают в себя динамическую память, такую как основная память такой компьютерной платформы. Материальные средства передачи включают коаксиальные кабели; медный провод и оптоволокно, включая провода, составляющие шину в компьютерной системе. Среда передачи несущей волны может принимать форму электрических или электромагнитных сигналов, а также акустических или световых волн, таких как те, которые генерируются во время радиочастотной (РЧ) и инфракрасной (ИК) передачи данных. Таким образом, распространенные формы машиночитаемых носителей включают, например: гибкий диск, жесткий диск, жесткий диск, магнитную ленту, любой

другой магнитный носитель, CD-ROM, DVD или DVD-ROM, любой другой оптический носитель, бумажную ленту для перфокарт, любой другой физический носитель данных с набором отверстий, RAM, ROM, PROM и EPROM, FLASH-EPROM, любую другую микросхема памяти или картридж, несущую волну, передающая данные или инструкции, кабели или линии, передающие такую несущую волну, или любой другой носитель, с которого компьютер может считывать программный код и/или данные. Многие из этих форм машиночитаемых носителей могут использоваться для передачи одной или нескольких последовательностей одной или нескольких инструкций процессору для выполнения.

[00237] Компьютерная система 101 может включать в себя или иметь связь с электронным дисплеем 135, который содержит пользовательский интерфейс (UI) 140 для предоставления, например, одного или нескольких результатов (немедленных результатов или архивных результатов предыдущего способа), одного или нескольких из пользовательских входных данных, эталонного значения или их производного из библиотеки или базы данных, или любой их комбинации. Примеры UI включают, помимо прочего, графический пользовательский интерфейс (GUI) и пользовательский веб-интерфейс.

[00238] Способы и системы по настоящему описанию могут быть реализованы посредством одного или нескольких алгоритмов. Алгоритм может быть реализован с помощью программного обеспечения при выполнении центральным процессором 105. Алгоритм может, например, определять оптимизированные конструкции посредством контролируемого обучения для оптимизации терапевтической эффективности, стабильности или других характеристик одной или нескольких конструкций.

[00239] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны типовые варианты осуществления, такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. В типовых вариантах осуществления, могут быть выполнены многочисленные вариации, изменения и замены. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сконструированный олигонуклеотид или его соль, содержащие полинуклеотидную последовательность, где сконструированный олигонуклеотид или его соль, по меньшей мере, частично комплементарны, по меньшей мере, части, по меньшей мере, первой и второй РНК, происходящих из двух генетических локусов, которые связаны с заболеванием или состоянием, при этом, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль, по меньшей мере, частично связываются с первой РНК, первая область, по меньшей мере, из семи непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде комплементарна непрерывным нуклеиновым кислотам, содержащимся в первой РНК, и вторая область, по меньшей мере, из пяти непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде комплементарна непрерывным нуклеиновым кислотам, содержащимся в первой РНК, и при этом, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль, по меньшей мере, частично связываются со второй РНК, первая область из, по меньшей мере, семи непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде комплементарна соседним нуклеотидам, содержащимся внутри второй РНК, и вторая область, по меньшей мере, из пяти непрерывных оснований в сконструированном олигонуклеотиде комплементарна непрерывным нуклеотидам, содержащимся во второй РНК, и где спрогнозированная свободная энергия Гиббса (ΔG) связывания сконструированного олигонуклеотида с первой и второй РНК варьируется, индивидуально, от примерно -17 до примерно -36 ккал/моль⁻¹ при температуре примерно 37 градусов Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6.

2. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.1, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, синтетическую микроРНК (миРНК) или короткую интерферирующую РНК (киРНК).

3. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.1, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль содержит одну или несколько нуклеотидных вставок, нуклеотидных делеций, нуклеотидных замен или любую их комбинацию относительно одной или нескольких сравнимых в ином отношении не кодирующих РНК (нкРНК).

4. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.3, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль при, по меньшей мере, частичном связывании с первой или второй РНК имеют свободную энергию Гиббса (ΔG) связывания, по меньшей мере, примерно на 10% ниже примерно при 37 градусов Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6 относительно ΔG связывания сравнимой в других отношениях нкРНК, связывающейся с первой или второй РНК, при температуре примерно 37 градусов Цельсия и при рН в диапазоне от примерно 7,2 до примерно 7,6.

5. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что длина сконструированного олигонуклеотида или его соли составляет от примерно 5 до примерно 50 нуклеотидов.

6. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль содержат сахар рибозу.

7. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль содержат сахар дезоксирибозу.

8. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.4-7, отличающийся тем, что нкРНК представляет собой микроРНК (миРНК) miR-30, миРНК miR-29, миРНК miR-26, миРНК miR-27, миРНК miR-101, миРНК miR-145, миРНК miR-205, миРНК miR-338 или миРНК miR-375.

9. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль имеют, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 634, SEQ ID NO: 635, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 637, SEQ ID NO: 638, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 641, SEQ ID NO: 642, SEQ ID NO: 643, SEQ ID NO: 840, SEQ ID NO: 841, SEQ ID NO: 842, SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 845, SEQ ID NO: 901, SEQ ID NO: 902, SEQ ID NO: 903, SEQ ID NO: 904, SEQ ID NO: 905, SEQ ID NO: 906, SEQ ID NO: 907, SEQ ID NO: 908, SEQ ID NO: 909, SEQ ID NO: 910, SEQ ID NO: 911, SEQ ID NO: 912, SEQ ID NO: 913, SEQ ID NO: 914, SEQ ID NO: 915, SEQ ID NO: 916, SEQ ID NO: 917, SEQ ID NO: 918, SEQ ID NO: 919, SEQ ID NO: 920, SEQ ID NO: 921, SEQ ID NO: 922, SEQ ID NO: 923, SEQ ID NO: 924, SEQ ID NO: 925, SEQ ID NO: 926, SEQ ID NO: 927, SEQ ID NO: 928, SEQ ID NO: 929, SEQ ID NO: 930, SEQ ID NO: 931, SEQ ID NO: 932, SEQ ID NO: 933, SEQ ID NO: 934, SEQ ID NO: 935, SEQ ID NO: 936, SEQ ID NO: 937, SEQ ID NO: 938, SEQ ID NO: 939, SEQ ID NO: 940, SEQ ID NO: 941, SEQ ID NO: 942, SEQ ID NO: 943, SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 945, SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 947, SEQ

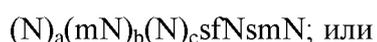
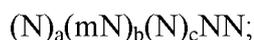
ID NO: 948 или SEQ ID NO: 949, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

10. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид образует вторичную структуру, содержащую петлю на стебле, в водном растворе при температуре в диапазоне от примерно 15 градусов Цельсия до примерно 37 градусов Цельсия при pH в диапазоне от примерно 6,5 до примерно 7,6.

11. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль содержат химически модифицированное основание, химически модифицированный сахар, химически модифицированный остов или фосфатную связь или любую их комбинацию по сравнению с встречающимся в природе основанием, сахаром, остовом или фосфатной связью.

12. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.11, отличающиеся тем, что химическая модификация выбрана из группы, состоящей из: метильной группы, фторной группы, метоксиэтильной группы, этильной группы, гидроксиметильной группы, формильной группы, мостиковой нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, карбоновой кислоты или ее соли, остова, модифицированного фосфотионатом, остова, модифицированного метилфосфонатом, модификации аминокильной цепи и любой их комбинации.

13. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.11 или 12, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль после химической модификации имеют формулу:



каждый N независимо представляет собой урацил, гуанин, аденин, цитозин или другой природный нуклеотид;

каждый mN независимо представляет собой 2'-О-метил-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин;

каждый s независимо представляет собой модифицированный фосфотионатом остов;

каждый fN независимо представляет собой 2'-фтор-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; и

каждый a равен от 8 до 10, каждый b равен от 7 до 10, каждый c равен от 2 до 4, каждый h равен от 5 до 7, каждый i равен 0 или 1 и каждый j равен от 3 до 4.

14. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.11-13, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль имеют, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58,

NO: 753, SEQ ID NO: 754, SEQ ID NO: 755, SEQ ID NO: 756, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 758, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 760, SEQ ID NO: 761, SEQ ID NO: 762, SEQ ID NO: 763, SEQ ID NO: 764, SEQ ID NO: 765, SEQ ID NO: 766, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 768, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 770, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 772, SEQ ID NO: 773, SEQ ID NO: 774, SEQ ID NO: 775, SEQ ID NO: 776, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 778, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 780, SEQ ID NO: 781, SEQ ID NO: 782, SEQ ID NO: 783, SEQ ID NO: 784, SEQ ID NO: 785, SEQ ID NO: 786, SEQ ID NO: 787, SEQ ID NO: 788, SEQ ID NO: 789, SEQ ID NO: 790, SEQ ID NO: 791, SEQ ID NO: 792, SEQ ID NO: 793, SEQ ID NO: 794, SEQ ID NO: 795, SEQ ID NO: 796, SEQ ID NO: 797, SEQ ID NO: 798, SEQ ID NO: 799, SEQ ID NO: 800, SEQ ID NO: 801, SEQ ID NO: 802, SEQ ID NO: 803, SEQ ID NO: 804, SEQ ID NO: 805, SEQ ID NO: 806, SEQ ID NO: 807, SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813, SEQ ID NO: 814, SEQ ID NO: 815, SEQ ID NO: 816, SEQ ID NO: 817, SEQ ID NO: 818, SEQ ID NO: 819, SEQ ID NO: 820, SEQ ID NO: 821, SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 823, SEQ ID NO: 824, SEQ ID NO: 825, SEQ ID NO: 835, SEQ ID NO: 836, SEQ ID NO: 837, SEQ ID NO: 846, SEQ ID NO: 847, SEQ ID NO: 848, SEQ ID NO: 849, SEQ ID NO: 850, SEQ ID NO: 851, SEQ ID NO: 852, SEQ ID NO: 853, SEQ ID NO: 854, SEQ ID NO: 855, SEQ ID NO: 856, SEQ ID NO: 857, SEQ ID NO: 858, SEQ ID NO: 859, SEQ ID NO: 860, SEQ ID NO: 861, SEQ ID NO: 862, SEQ ID NO: 863, SEQ ID NO: 864, SEQ ID NO: 865, SEQ ID NO: 866, SEQ ID NO: 867, SEQ ID NO: 868, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 870, SEQ ID NO: 871, SEQ ID NO: 872, SEQ ID NO: 873, SEQ ID NO: 874, SEQ ID NO: 875, SEQ ID NO: 876, SEQ ID NO: 877, SEQ ID NO: 878, SEQ ID NO: 879, SEQ ID NO: 880, SEQ ID NO: 881, SEQ ID NO: 882, SEQ ID NO: 883, SEQ ID NO: 884, SEQ ID NO: 885, SEQ ID NO: 886, SEQ ID NO: 887, SEQ ID NO: 888, SEQ ID NO: 889, SEQ ID NO: 890, SEQ ID NO: 891, SEQ ID NO: 892, SEQ ID NO: 893, SEQ ID NO: 894, SEQ ID NO: 895, SEQ ID NO: 896, SEQ ID NO: 897, SEQ ID NO: 898 или SEQ ID NO: 899, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

15. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.11, отличающийся тем, что сконструированная олигонуклеотидная последовательность содержит модификацию сахара, остова или скелета.

16. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.15, отличающийся тем, что модификация содержит линкер.

17. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.16, отличающийся тем, что линкер представляет собой ковалентный линкер.

18. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.16, отличающийся тем, что линкер представляет собой расщепляемый линкер.

19. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.16-18, отличающиеся тем, что линкер дополнительно модифицирован и содержит конъюгат.

20. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.19, отличающийся тем, что конъюгат представляет собой антители, встречающийся в природе лиганд, малую молекулу или пептид.

21. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.19, отличающийся тем, что конъюгат представляет собой лекарственное средство или его соль.

22. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид содержит основание нуклеотида, которое гликозилировано гликаном.

23. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-22, отличающиеся тем, что первая или вторая РНК, по меньшей мере, частично содержит последовательность мРНК.

24. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.23, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК вызывают, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом с эквивалентным количеством нкРНК с последовательностью мРНК; по данным:

а. трансфекции сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК,

б. трансфекции нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и

с. измерения количества полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего, где первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего относятся к клетке млекопитающего одного и того же типа.

25. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.23, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК вызывают, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом с эквивалентным количеством нкРНК с последовательностью мРНК; по данным:

а. трансфекции сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК,

б. трансфекции нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и

с. измерения количества активности полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего, где первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего относятся к клетке млекопитающего одного и того же типа.

26. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 24, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК вызывают примерно в 1,2-10 раз меньшую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом эквивалентного количества нкРНК; по данным:

а. трансфекции сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую

выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК,

в. трансфекции нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и

с. измерения количества полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего.

27. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.25, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК вызывают примерно в 1,2-10 раз более низкую активность полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактом с эквивалентным количеством нкРНК; по данным:

а. трансфекции сконструированного олигонуклеотида или его соли в первую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК,

в. трансфекции нкРНК во вторую выделенную клетку млекопитающего, содержащую последовательность мРНК, и

с. измерения количества активности полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке млекопитающего и во второй выделенной клетке млекопитающего.

28. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.24-27, отличающийся тем, что первая выделенная клетка млекопитающего и вторая выделенная клетка млекопитающего представляют собой клетку человека или клетку мыши.

29. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.28, отличающийся тем, что первой выделенной клеткой млекопитающего является клетка человека, и где клетка человека представляет собой раковую клетку, фибробласт, лейкоцит, эпителиальную клетку, плоскоклеточную клетку, миобласт, мышечную клетку.

30. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-29, отличающийся тем, что, по меньшей мере, примерно 80% исходного количества сконструированного олигонуклеотида или его соли остается при хранении сконструированного олигонуклеотида или его соли в закрытом контейнере в течение периода времени, по меньшей мере, примерно 1 месяц, при температуре примерно 23 градуса Цельсия при относительной влажности воздуха примерно 50%.

31. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 30, отличающийся тем, что период времени составляет от примерно 1 месяца до примерно 1 года.

32. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-31, отличающийся тем, что заболевание или состояние включает рак.

33. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.32, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется онкогеном.

34. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.33, отличающийся тем, что онкоген содержит ABL1, ABL2, AKT1, AKT2, AKT3, ATF1, BCL11A, BCL2, BCL3, BCL6, BCR, BRAF, CARD11, CBLB, CBLC, CCND1, CCND2, CCND3, CDX2, CTNNB1, DDB2, VBIT3, VBX6, DEK, EGFR, ELK4, ERBB2, ERBB3, E2F1, ZEB1, ETV4, ETV6, EVI1, EWSR1, FEV, FGFR1, FGFR1OP, FGR2, FUS, GOLGA5, GOPC, HMGA1, HMGA2, HRAS,

IRF4, ITGA6, JUN, KIT, KRAS, LCK, LMO2, MAF, MAFB, MAML2, MDM2, MET, MITF, MLL, MPL, MYB, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA4, NFKB2, NRAS, NTRK1, NUP214, PAX8, PDGFB, PIK3CA, PIM1, PLAG1, PPARG, PTPN11, RAF1, REL, RET, ROS1, SETDB1, SERPINE1, SMO, SS18, TCL1A, TET2, TFG, CDK6, ATG9A, TLX1, TPR, USP6, CSNK1G, KLF17, ARHGAP26, RAB11FIP1, RBJ, SERBP1, CTBP1, CRKL, ITGA3, ITGAV, LAMC1, G6PC2, PPP2R5E или любую их комбинацию.

35. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.33, отличающийся тем, что онкоген содержит ITGA6, BCL2, DEK, PLAG1, SERPINE1, MYCN, LMO2, PIM1, EGFR, IRS1, NT5E, GLDC, SOCS1, STAT1, LOX, PDGFRB, WNT5A, CD80, CCNA1, THBS2, IGF1R, AFAP1L2, CTHRC1, MET, FAP, IL1A, GJA1, MYBL2 или любую их комбинацию.

36. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.33, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид или его соль являются селективными в отношении последовательности РНК, кодирующей ITGA6, SERPINE1, EGFR, MDTH или любую их комбинацию, среди множества последовательностей РНК.

37. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-31, отличающийся тем, что заболевание или состояние включает фиброз.

38. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.37, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном надсемейства коллагена, геном фактора роста тромбоцитов, геном подачи сигнала TGF- β , геном ремоделирования коллагена, геном ремоделирования внеклеточного матрикса, геном подачи сигнала Wnt, геном подачи сигнала фактора роста, происходящего из гепатомы (HDGF), или любой их комбинацией.

39. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном надсемейства коллагена, где ген надсемейства коллагена выбран из группы, состоящей из: COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1 и любой их комбинацией.

40. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном фактора роста тромбоцитов, где ген фактора роста тромбоцитов выбран из группы, состоящей из: PDGFB, PDGFC, PDGFRB и любой их комбинации.

41. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном подачи сигнала TGF- β , где ген подачи сигнала TGF- β представляет собой WISP1, TGFB2 или любую их комбинацию.

42. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном ремоделирования коллагена, где ген ремоделирования коллагена представляет собой LOXL2.

43. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 38, отличающийся тем,

что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном ремоделирования внеклеточного матрикса, где ген ремоделирования внеклеточного матрикса выбран из группы, состоящей из: COL1A1, COL11A1, COL2A1, COL5A3, COL5A2, COL4A4, COL21A1, COL7A1, COL9A1, COL19A1, COL5A1, COL22A1, COL8A1, COL4A2, COL6A2, COL24A1, COL4A3, COL4A6, COL25A1, COL16A1, COL15A1, LOXL2, эластина и любой их комбинации.

44. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном подачи сигнала Wnt, где ген подачи сигнала Wnt содержит WISP1.

45. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геном подачи сигнала HDGF, где ген подачи сигнала HDGF содержит HDGF.

46. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-31, отличающийся тем, что заболевание или состояние включает вирусную инфекцию.

47. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.46, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию HCV генотипа 1.

48. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.47, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в геноме HCV генотипа 1.

49. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.47-48, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 588 или SEQ ID NO: 589, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

50. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п. 46, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.

51. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

52. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в геноме SARS-CoV-2.

53. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.51-52, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с любой из последовательностей от SEQ ID NO: 500 до SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 829, SEQ ID NO: 830 или SEQ ID NO: 831.

54. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.51-52, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 513 или SEQ ID NO: 518, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

55. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV.

56. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в геноме SARS-CoV.

57. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.55-56, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности любой из последовательностей от SEQ ID NO: 474 до SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 826, SEQ ID NO: 827 или SEQ ID NO: 828.

58. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.55-56, отличающиеся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 481 или SEQ ID NO: 495, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

59. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой MERS-CoV.

60. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в геноме MERS-CoV.

61. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.59-60, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности любой из последовательностей от SEQ ID NO: 532 до SEQ ID NO: 554.

62. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой CoV-HKU1.

63. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.50, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в геноме CoV-HKU1.

64. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.62-63, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности любой из последовательностей от SEQ ID NO: 555 до SEQ ID NO: 586.

65. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.46, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой HIV инфекцию.

66. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.46, отличающийся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется геномом HIV.

67. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.65-66, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 470, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

68. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.65-66, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472 или SEQ ID NO: 473, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

69. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-31, где заболевание или состояние включает нервно-мышечное нарушение, включая мышечную дистрофию или миопатию.

70. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по п.69, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), миотоническую дистрофию (MD), плече-лопаточно-лицевую миопатию (FSHD),

дистрофию Лейдена (LGMD), мышечную дистрофию Беккера, окулофарингеальную мышечную дистрофию, мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса или дистальную мышечную дистрофию.

71. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.69-70, отличающийся тем, что заболевание или состояние вызвано наследственной или спонтанной аутосомно-доминантной мутацией.

72. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.69-71, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, часть первой или второй РНК кодируется в гене дистрофине, DMPK, CLCN1, CNBP, D4Z4 повторе, DUX4, SMCHD1, DBET, SVIL, GAL3ST2, FRG1, CAPN3, DYSF, LMNA, PABPN1, PYGM, MYOD1, MYH7, HNRNPC, HNRNPA2B1, ACVR1, ASIC2, ATG14, ATP1A1, B3GTNL1, BANF1, BPTF, CASP8AP2, CDX4, CELF2, CHMP7, CKMT1B, CLASP1, CNOT3, COL15A1, CYP3A4, DCAF15, DCN, DLX5, DUSP7, DUX1, DUX5, EMILIN1, EPG5, FAM13A, FBX03, FBXL22, FMNL3, FREM2, FRMPD2, GADD45A, GID4, GJD3, GMPR, GNAT1, GOSR1, GPRC6A, HERC1, HGF, HOOK3, HOXC9, HSP40, IRF9, IRX5, ITGA10, ITGA3, ITGA9, KCNC3, KLHL3, KLK6, LARP6, MALT1, MAP3K4, MAPK10, MIR4661, MIR8078, MTSS1, NDUFAF6, NEBL, NKX2, NR2F1, PCID2, PDE10A, PKD1L2, PKHD1, PPP1R12B, PTPRN2, PYY, RABGAP1L, RBCK1, RFX3, RHBDF2, SCRIB, SEMA3B, SETD4, SHFL, SHH, SLC37A4, SLC9A8, SMAD1, SPEF1, SPRED3, ST3GAL6, STAG1, SUPV3L1, TBC1D26, TCEA2, TCF3, TM6SF1, TMMEM108, TMMEM259, TNFSF4, TNIP1, TRNP1, USH1G, WRNIP1, XIAP, ZNF574 или любой их комбинации.

73. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по пп.69-72, отличающийся тем, что первая или вторая РНК имеют, по меньшей мере, примерно 90% идентичность последовательности любой из последовательностей от SEQ ID NO: 901 до SEQ ID NO: 949, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательности BLAST.

74. Сконструированный олигонуклеотид или его соль, содержащие полинуклеотидную последовательность из примерно 5 нуклеотидов до примерно 50 нуклеотидов, где сконструированный олигонуклеотид или его соль содержат:

первую область, вторую область, примыкающую к первой области, и третью область, примыкающую ко второй области, где области расположены от 5' до 3' в следующем порядке: первая область, вторая область и третья область;

при этом, когда сконструированный олигонуклеотид или его соль связаны с последовательностью мРНК, первая область и третья область являются комплементарными последовательности мРНК, и вторая область содержит, по меньшей мере, одно основание, не комплементарное последовательности мРНК, и

где сконструированный олигонуклеотид или его соль имеют свободную энергию Гиббса (ΔG) связывания, по меньшей мере, примерно на 10% ниже, как определено для связывания с последовательностью мРНК при примерно 37 градусах Цельсия и при примерно pH 7,2, по сравнению с ΔG связывания сравнимого в других отношениях олигонуклеотида, связывающегося с последовательностью мРНК при 37 градусах Цельсия

и примерно при pH 7,2, и где у сравнимого в других отношениях олигонуклеотида отсутствует, по меньшей мере, одно основание в сконструированном олигонуклеотиде, которое не комплементарно последовательности мРНК.

75. Сконструированный олигонуклеотид или его соль, содержащие полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере, примерно на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-5, 12-14, 19-20, 24-25, 28, 30, 32, 34, 36, 38-45, 52-89, 100-154, 184-201, 205-222, 225-233, 235-243, 245-443, 445-453, 455-463, 465, 620, 624-825, 835-837, 840-899 и 901-949, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST, где сконструированный олигонуклеотид или его соль при контакте с последовательностью мРНК вызывают, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза более низкую экспрессию полипептида, кодируемого последовательностью мРНК, по сравнению с контактированием с эквивалентным количеством олигонуклеотида miR-29 или miR-30 или их соли, естественным образом присутствующей в клетке человека; по данным:

а. трансфекции сконструированным олигонуклеотидом или его солью в первую выделенную клетку человека, содержащую последовательность мРНК,

б. трансфекции олигонуклеотида miR-29 или miR-30 во вторую выделенную клетку человека, содержащую последовательность мРНК, и

с. измерения количества полипептида, экспрессируемого в первой выделенной клетке человека и в выделенной второй клетке человека.

76. Сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-75, отличающийся тем, что структура и химический состав оптимизированы для придания стабильности в отношении природных нуклеаз, превышающей или равной 100X, по сравнению с не модифицированной последовательностью или сопоставимой нкРНК.

77. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль, содержащий полинуклеотидную последовательность, где сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль, по меньшей мере, частично комплементарны, по меньшей мере, части сконструированного олигонуклеотида или его соли по любому из пп.1-76.

78. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль по п.77, отличающийся тем, что длина сконструированного олигонуклеотида-пассажира или его соли составляет от примерно 5 до примерно 50 нуклеотидов.

79. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль по любому из пп.77-78, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль содержит сахар рибозу.

80. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль по любому из пп.77-79, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль содержит сахар дезоксирибозу.

81. Сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль по любому из пп.77-80, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажир или его соль имеет, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:

15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 или SEQ ID NO: 466, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

82. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.77-81, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р образует вторичную структуру, включающую петлю на стержне.

83. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.77-82, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль содержит химически модифицированное основание, химически модифицированный сахар, химически модифицированный остов или фосфатную связь или любую их комбинацию по отношению к встречающемуся в природе основанию, сахару, остову или фосфатной связи.

84. Спроектированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по п.83, отличающийся тем, что химическая модификация выбрана из группы, состоящей из: метильной группы, фторной группы, метоксиэтильной группы, этильной группы, гидроксиметильной группы, формильной группы, карбоновой кислоты или ее соли, модифицированного фосфотионатом остова, модифицированного метилфосфонатом остова, модификации амино-алкильной цепи и любой их комбинации.

85. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.83 или 84, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль при химической модификации имеют формулу:

$CAp-mNmNmN(N)_k mNmNmN$; в которой

CAp выбран из 5'-концевой метильной группы (5'-ОМ-метила) или алкиламиногруппы, такой как аминокислотная 6-цепь (5'-амино С6);

каждый N независимо представляет собой урацил, гуанин, аденин или цитозин;

каждый mN независимо представляет собой 2'-О-метил-модифицированный урацил, гуанин, аденин или цитозин; и

каждый k равен от 12 до 19.

86. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.83-85, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль имеет, по меньшей мере, 90% идентичность последовательности любой из SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO:

223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 838, SEQ ID NO: 839 или SEQ ID NO: 900, по данным алгоритма попарного выравнивания последовательностей BLAST.

87. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.77-86, отличающийся тем, что сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль содержит модификацию сахара.

88. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по п.87, отличающийся тем, что модификация сахара содержит гликозилированное основание.

89. Сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.77-88, отличающийся тем, что структура и химический состав оптимизированы для придания стабильности в отношении природных нуклеаз, превышающей или равной 100X, по сравнению с не модифицированной последовательностью или сопоставимой нкРНК.

90. Конструкция нуклеиновой кислоты, содержащая: (а) первую цепь, содержащую сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-75, и (b) вторую цепь, содержащую сконструированный олигонуклеотид-пассажи́р или его соль по любому из пп.77-89 с последовательностью, комплементарной, по меньшей мере, части первой цепи.

91. Вектор, содержащий сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-76, или конструкцию нуклеиновой кислоты по п.90.

92. Вектор по п.91, отличающийся тем, что вектор присутствует в липосоме, наночастице или любой их комбинации.

93. Вектор по п.91, отличающийся тем, что вектор представляет собой вирусный вектор.

94. Вектор по п.93, отличающийся тем, что вирусный вектор представляет собой вектор аденоассоциированного вируса (AAV).

95. Выделенная клетка, содержащая сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-76, конструкцию нуклеиновой кислоты по п.90 или вектор по любому из пп.91-94.

96. Фармацевтическая композиция, содержащая: (а) сконструированный олигонуклеотид или его соль по любому из пп.1-76, конструкцию нуклеиновой кислоты по п.90 или вектор по любому из пп.91-94; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

97. Фармацевтическая композиция по п.96 в стандартной дозированной форме.

98. Фармацевтическая композиция по п.96 или 97, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция инкапсулирована.

99. Фармацевтическая композиция по любому из пп.96-98, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция находится в форме жидкости.

100. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту терапевтически эффективного количества: сконструированного олигонуклеотида или его соли по любому из пп.1-76, конструкции нуклеиновой кислоты по п.90, вектора по любому из пп.91-94 или фармацевтической композиции по любому из пп.96-99.

101. Способ по п.100, отличающийся тем, что введение осуществляют внутривенной инъекцией, внутримышечной инъекцией, подоболочечной инъекцией, интраорбитальной инъекцией, подкожной инъекцией или любой их комбинацией.

102. Способ по п.100, отличающийся тем, что введение является пероральным, ушным, глазным, ректальным или любой их комбинацией.

103. Способ по любому из пп.100-102, дополнительно включающий второе введение субъекту второй терапии.

104. Способ по п.103, отличающийся тем, что введение и второе введение являются одновременными.

105. Способ по п.103, отличающийся тем, что введение и второе введение являются последовательными.

106. Способ по любому из пп.100-105, отличающийся тем, что у субъекта имеется заболевание или состояние или существует риск его развития.

107. Способ по п.106, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой рак.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что рак представляет собой рак головы, рак шеи, рак кожи, рак шейки матки, рак предстательной железы или любую их комбинацию.

109. Способ по п. 106, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

110. Способ по п.109, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV, инфекцию SARS-COV-2, инфекцию MERS-CoV, инфекцию CoV-HKU1, инфекцию HIV или инфекцию HCV.

111. Способ по п.106, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой фиброз.

112. Способ по п.106, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой мышечную дистрофию.

113. Способ по любому из пп.100-112, отличающийся тем, что субъект представляет собой млекопитающее.

114. Способ по п.113, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.

115. Способ по любому из пп.100-114, отличающийся тем, что у субъекта было диагностировано заболевание или состояние с помощью диагностического теста.

116. Способ по п.115, отличающийся тем, что диагностический тест включает процедуру визуализации, анализ крови, анализ патологии ткани, анализ биомаркеров или любую их комбинацию.

117. Способ, включающий контакт сконструированного олигонуклеотида или его соли по любому из пп.1-76, конструкции нуклеиновой кислоты по п.90 или вектора по любому из пп.91-94 с выделенной клеткой или выделенной тканью.

118. Набор, содержащий сконструированный олигонуклеотид или его соль по

любому из пп. 1-76 в контейнере, конструкцию нуклеиновой кислоты по п. 90 в контейнере, вектор по любому из пп. 91-94 в контейнере или фармацевтическую композицию по любому из пп. 96-99 в контейнере.

119. Сконструированный олигонуклеотид по любому из пп. 1-76, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одно основание нуклеотида в сконструированном олигонуклеотиде не комплементарно первой или второй РНК.

		<u>Последовательность (5' -> 3')</u>	
SEQ ID NO: 1	СУЩЕСТВУЮЩАЯ В ПРИРОДЕ	miR-30a-5p	UGUAAACAUCCU-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 2		miR-30b-5p	UGUAAACAUCCU-ACACUC--AGCU
SEQ ID NO: 3		miR-30c-5p	UGUAAACAUCCU-ACACUCUCAGC
SEQ ID NO: 4		miR-30d-5p	UGUAAACAUCCC-CGACUGGAAG
SEQ ID NO: 5		miR-30e-5p	UGUAAACAUCCU-UGACUGGAAG
SEQ ID NO: 39	СКОНСТРУИРОВАННАЯ	G007-30	UGUAAACAUCCUGCGACUGGAAG
SEQ ID NO: 38		G006-30	UGUAAACAUCCUGCGACUGGAA-
SEQ ID NO: 40		G061-30	UGUAAACAUCCC CGCGACUGGAAG
SEQ ID NO: 41		G062-30	UGUAAACAUCCUGUGACUGGAAG
SEQ ID NO: 42		G063-30	UGUAAACAUCCC CGUGACUGGAAG
SEQ ID NO: 43		G064-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCAGC
SEQ ID NO: 44		G065-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCAG-
SEQ ID NO: 45		G066-30	UGUAAACAUCCUGACACUCUCA--

ФИГ. 1А

		<u>Последовательность (5' -> 3')</u>	
SEQ ID NO. 6	* СКОНСТРУИРОВАННАЯ	miR-30a-3p	CUUUCAGUC---GGAUGUUUGCAGC
SEQ ID NO: 51		P125-30	--UUCAGUC---GGAUGUUUGCAGC
SEQ ID NO: 50		P005-30	--UCCAGUC---GGAUGUUUACA--
SEQ ID NO: 48		P003-30	--UCCAGUCG-AGGAUGUUUACA--
SEQ ID NO: 49		P004-30	--UCCAGUCGCAGGAUGUUUACA--
SEQ ID NO: 47		P002-30	---CCAGUCGCAGGAUGUUUACA--
SEQ ID NO: 46		P001-30	---CCAGUCG-AGGAUGUUUACA--

* СУЩЕСТВУЮЩАЯ В ПРИРОДЕ

ФИГ. 1В

SEQ ID NO: 467	ITGA6 3'UTR:	5' -	A U	ACAAAAUAUAUUU	A
			UUC UAGUC		UGUUUACA -3'
			:		
SEQ ID NO: 1	miR-30a-5p:	3' -	AAG-GUCAG		ACAAAUGU- -5'
			G	CUCCU-----	

 $\Delta G = -17.4$ ккал/моль

SEQ ID NO: 468	SERPINE1 3'UTR:	5' -	A UU AG U	UGACU	U
			UU GG UG AGG		UGUUUAC -3'
			:		
SEQ ID NO: 1	miR-30a-5p:	3' -	AA UC GC-UCC		ACAAAUG -5'
			G GG A-	U----	U

 $\Delta G = -17.5$ ккал/моль

SEQ ID NO: 469	EGFR 3'UTR:	5' -	AGA	UU CAAC	C
			CUGGUU G		GUUUACA -3'
			:: :		
SEQ ID NO: 1	miR-30a-5p:	3' -	GGUCAG C		CAAAUGU- -5'
			GAA	CU CUA	

 $\Delta G = -15.5$ ккал/моль

ФИГ. 2А

SEQ ID NO: 467	ITGA6 3'UTR:	5' -	A U	A AAAUAUAUUU	A
			UUC UAGUC CA		UGUUUACA -3'
			:		
SEQ ID NO: 39	G007-30:	3' -	AAG-GUCAG GU		ACAAAUGU- -5'
			G	C CCU-----	

 $\Delta G = -19.0$ ккал/моль

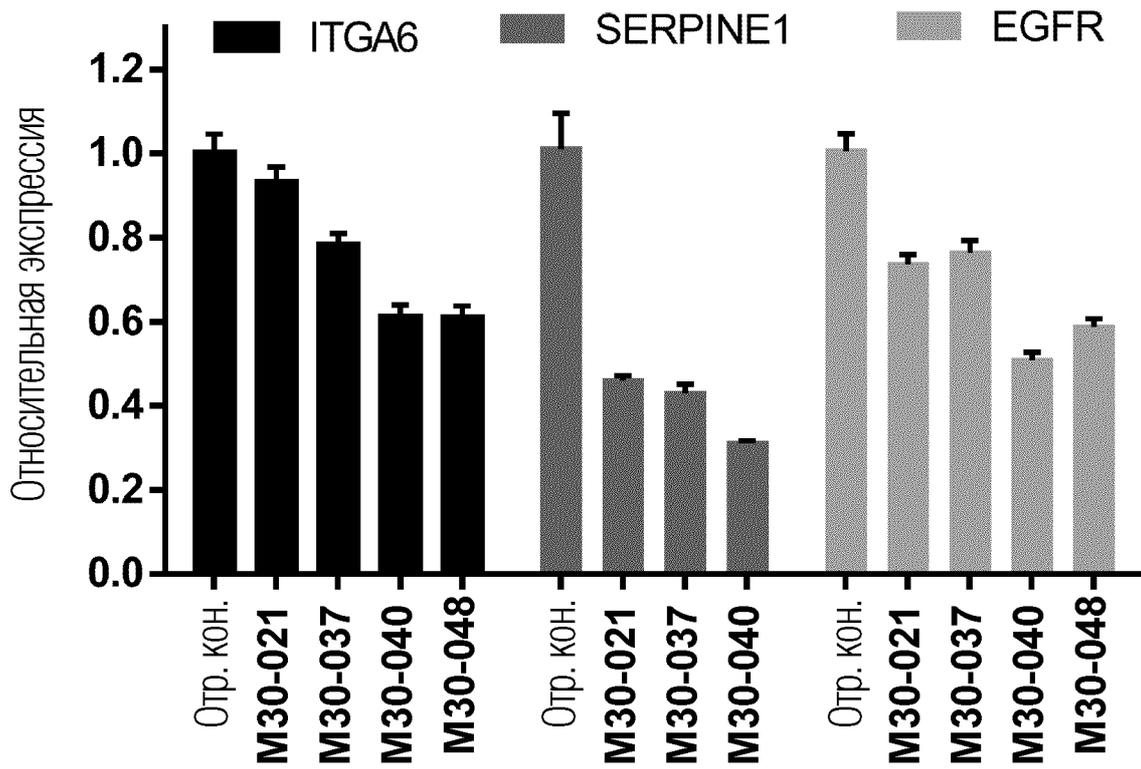
SEQ ID NO: 468	SERPINE1 3'UTR:	5' -	A UU AG	UGACU	U
			UU GG UGUAGG		UGUUUAC -3'
			: :		
SEQ ID NO: 39	G007-30:	3' -	AA UC GCGUCC		ACAAAUG -5'
			G GG A-	U----	U

 $\Delta G = -22.4$ ккал/моль

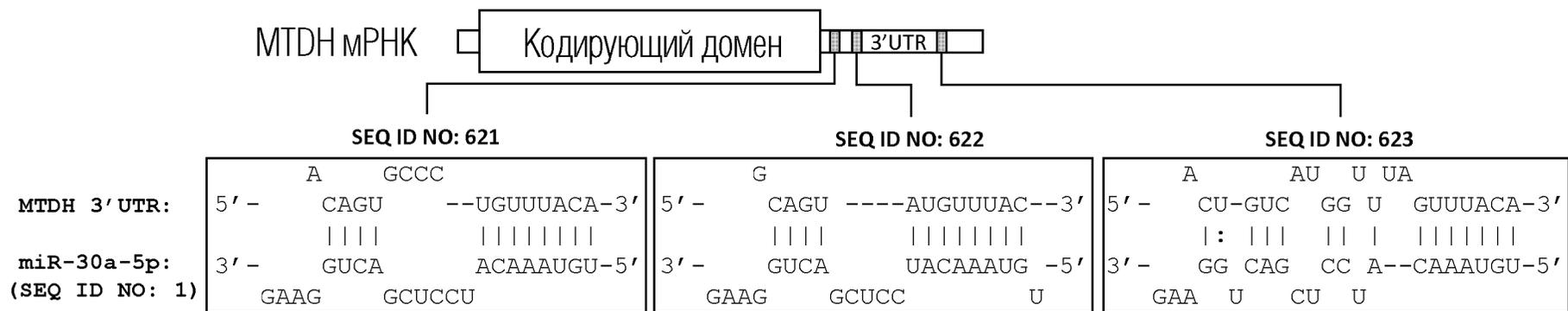
SEQ ID NO: 469	EGFR 3'UTR:	5' -	AGA	UU AC--	C
			CUGGU UGCA		GUUUACA -3'
			:: :		
SEQ ID NO: 39	G007-30:	3' -	GGUCA--GCGU		CAAAUGU- -5'
			GAA	CCUA	

 $\Delta G = -18.6$ ккал/моль

ФИГ. 2В



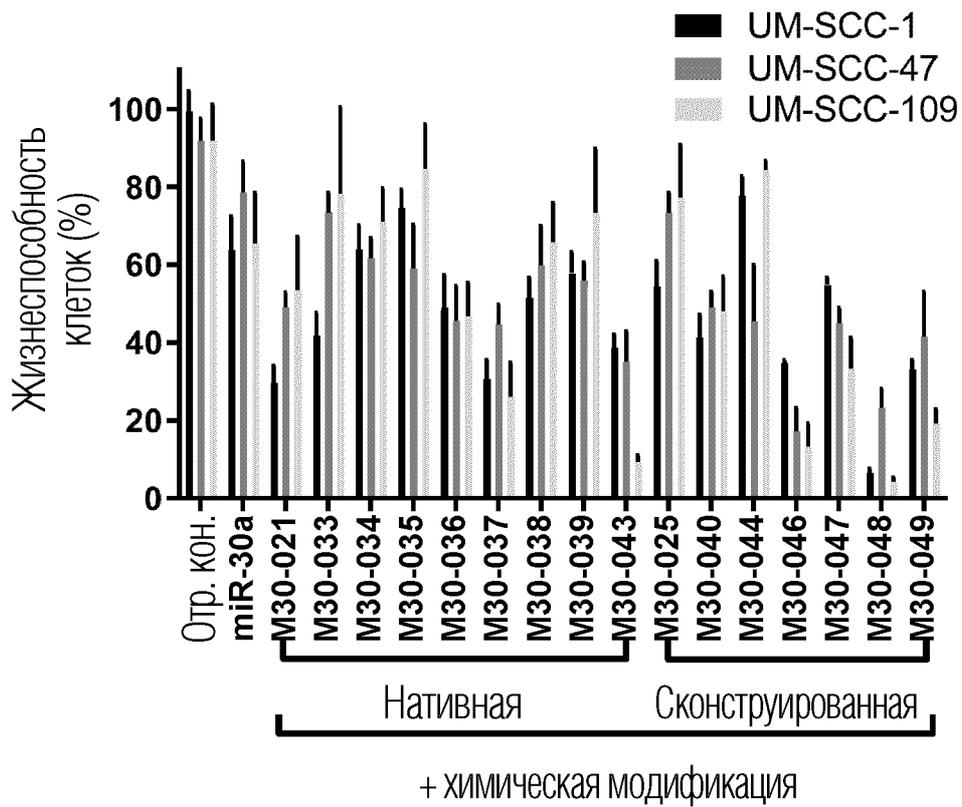
ФИГ. 2С



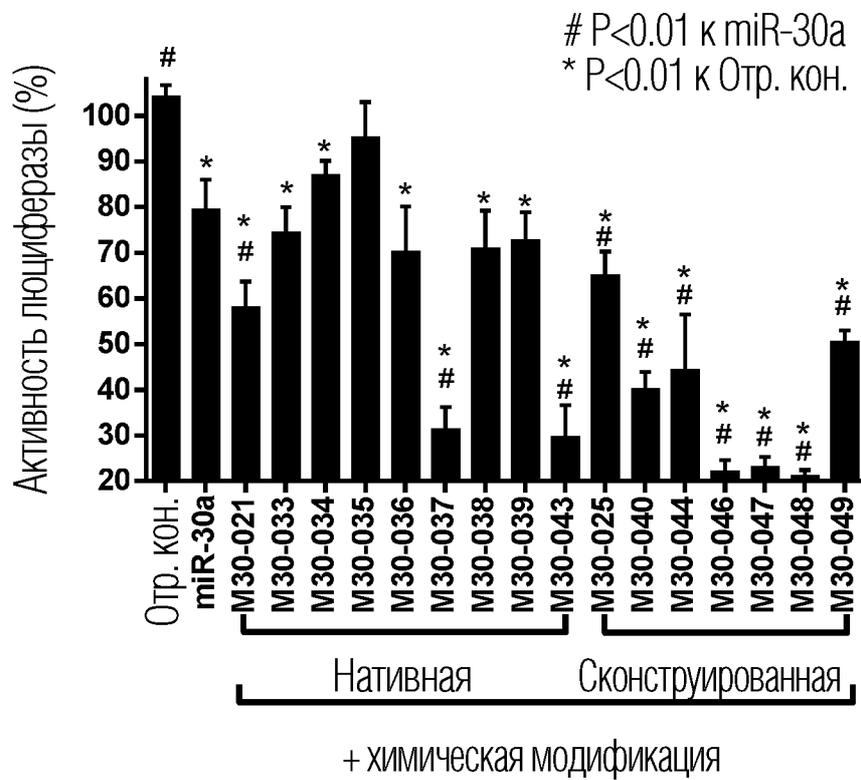
SEQ ID NO:	ЦЕПЬ	SEQ ID NO:			NET	CP.
		621	622	623		
1	miR-30a-5p	-15.4	-14.6	-16.5	-46.5	-15.5
2	miR-30b-5p	-14.9	-13.9	-15.2	-44.0	-14.7
3	miR-30c-5p	-14.9	-14	-14.4	-43.3	-14.4
4	miR-30d-5p	-15.4	-14.6	-17	-47.0	-15.7
5	miR-30e-5p	-15.4	-14.6	-19.6	-49.6	-16.5
39	G007-30	-18.3	-19.4	-17.1	-54.8	-18.3
624	G075-30	-15.5	-16.3	-19.5	-51.3	-17.1
40	G061-30	-18.3	-15.6	-18.2	-52.1	-17.4
41	G062-30	-16.3	-17.9	-19.9	-54.1	-18.0
625	G076-30	-13.8	-17.1	-26.7	-57.6	-19.2
626	G077-30	-15.4	-19	-17.2	-51.6	-17.2
627	G078-30	-18.3	-19.5	-17.9	-55.7	-18.6

Свободная энергия гибри-
дизации (ккал/моль)

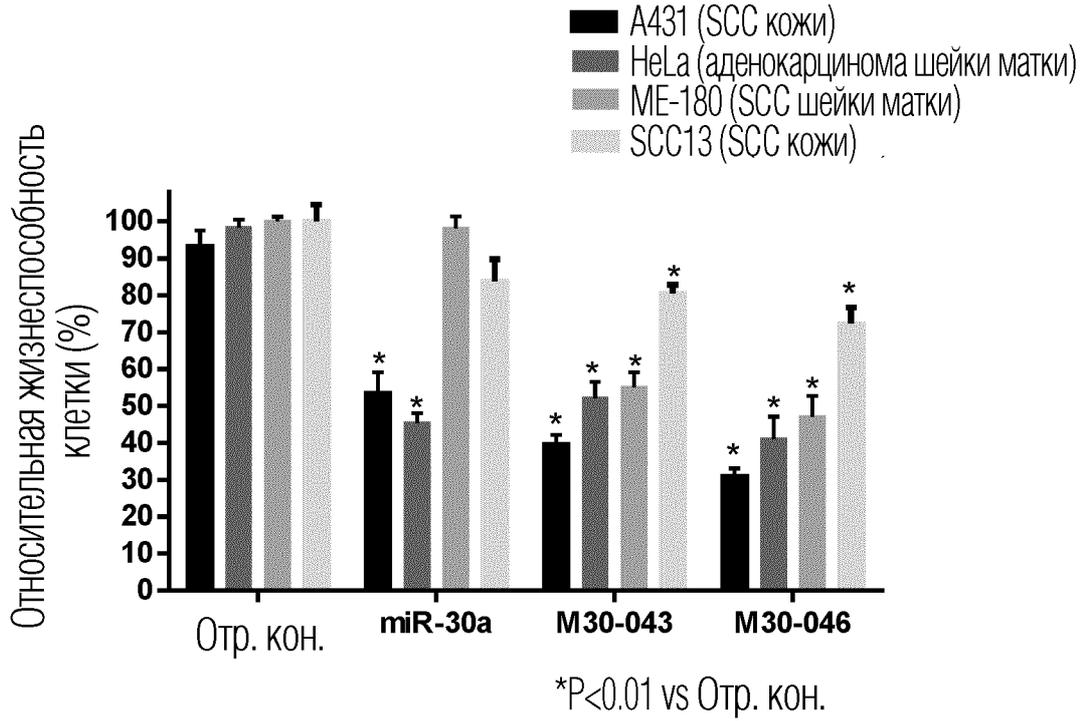
ФИГ. 3



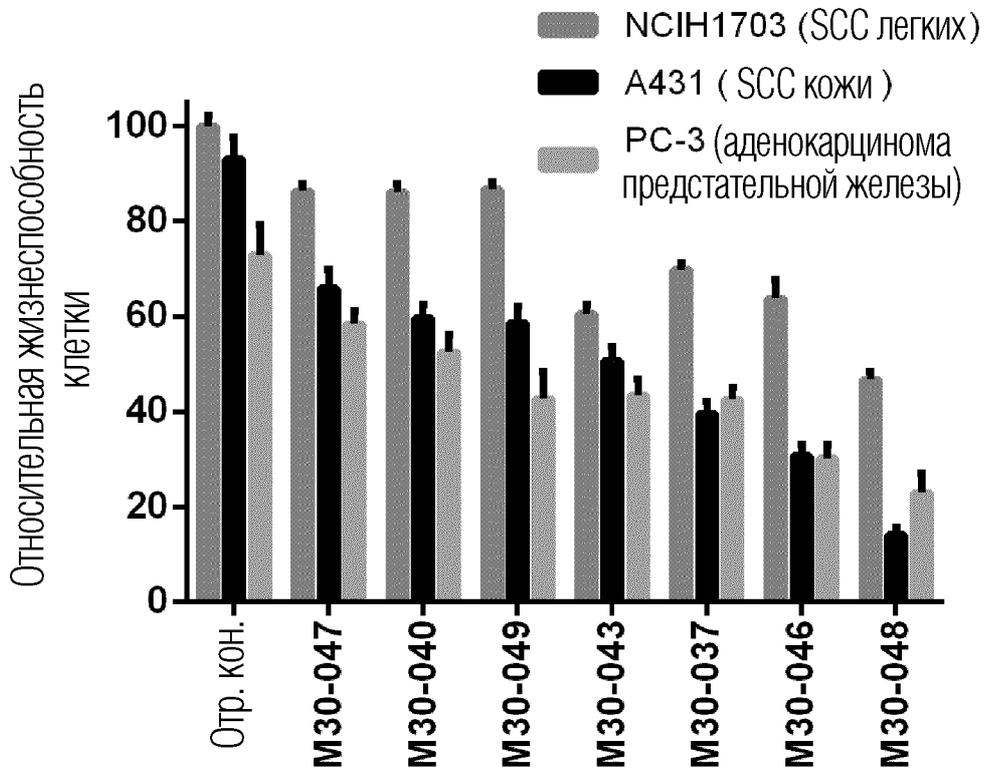
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



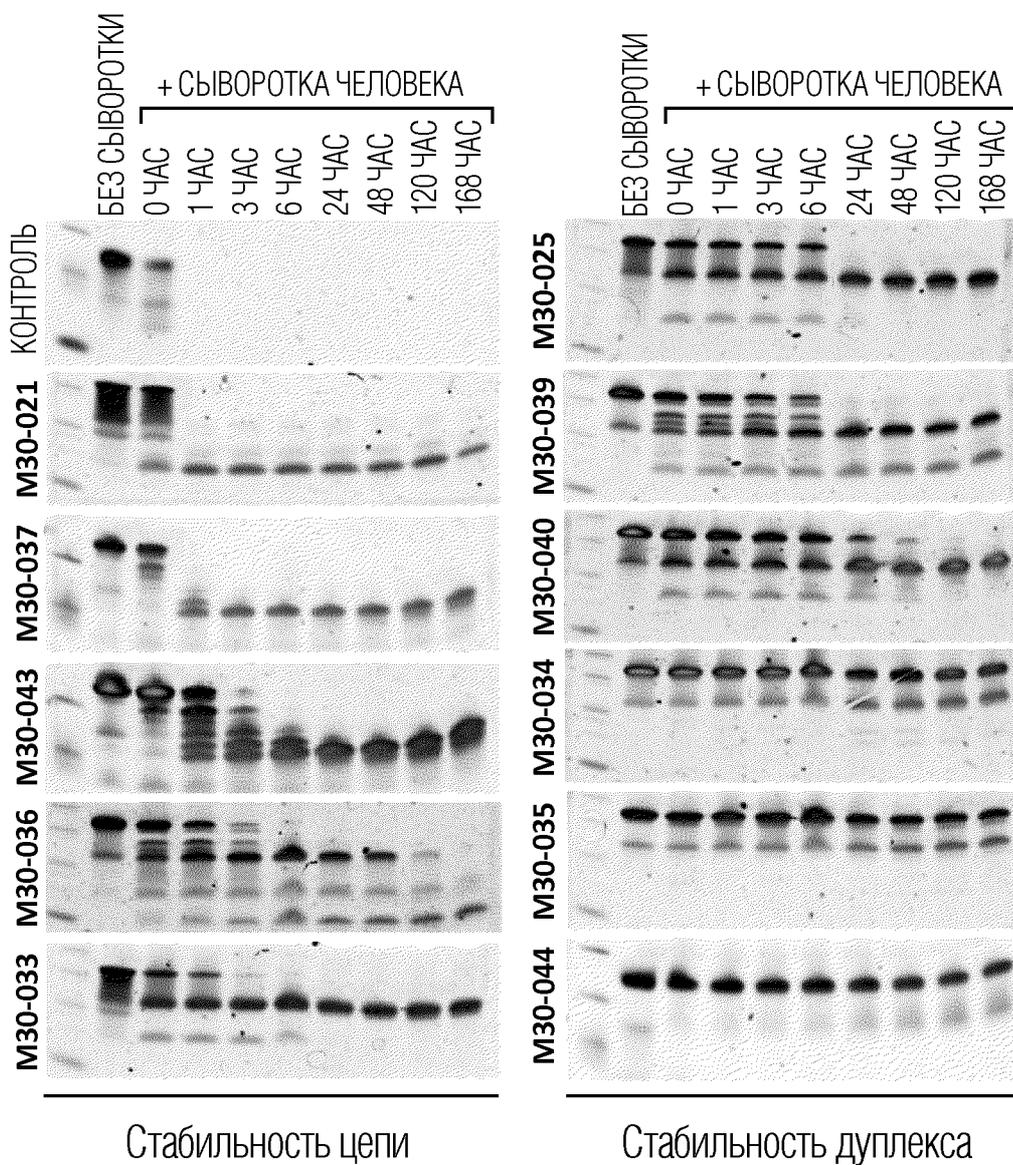
ФИГ. 4С



ФИГ. 4D



ФИГ. 5А

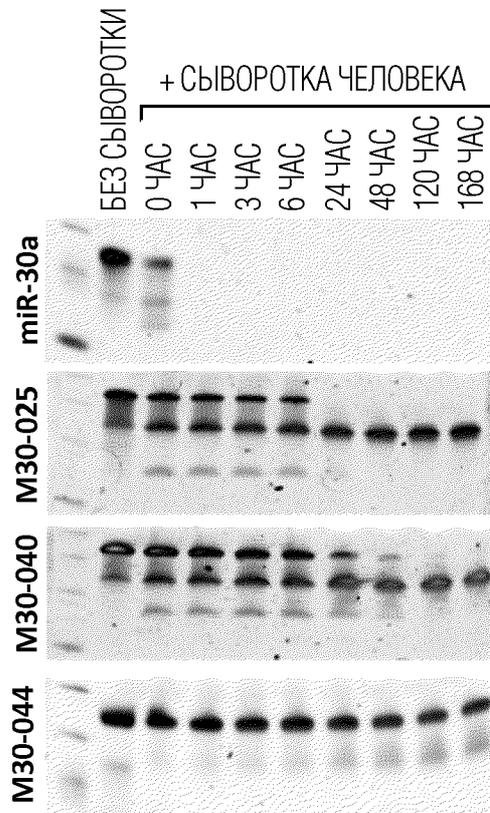


ФИГ. 5В

8/34

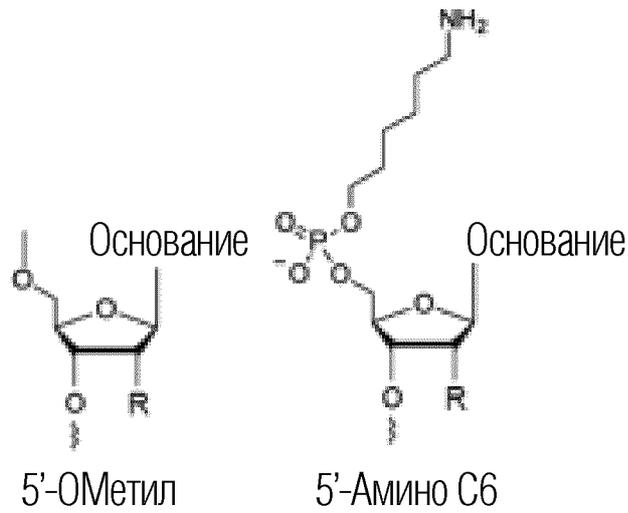


ФИГ. 6А

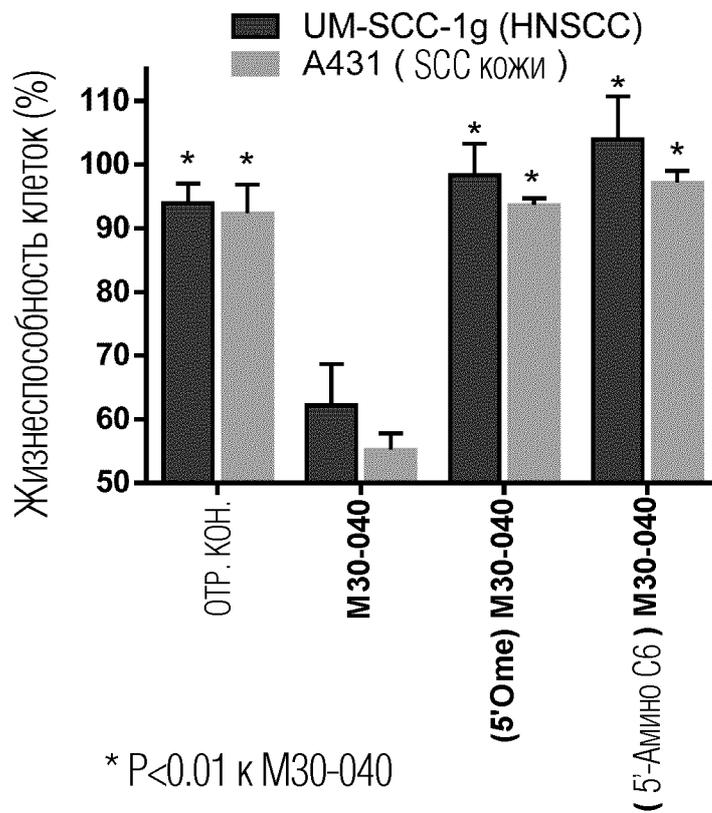


ФИГ. 6В

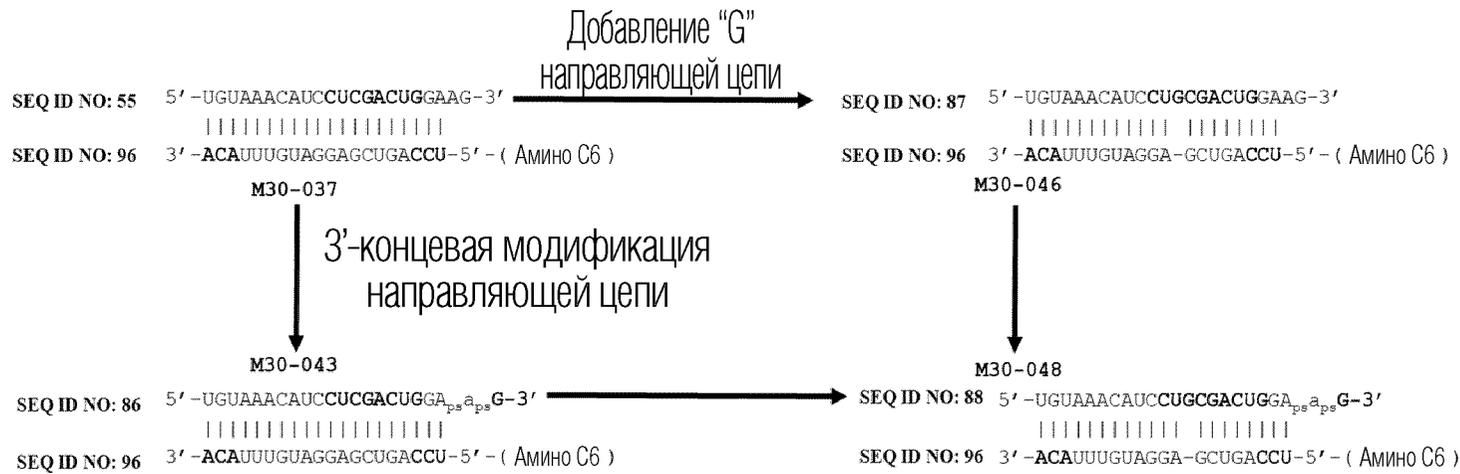
10/34



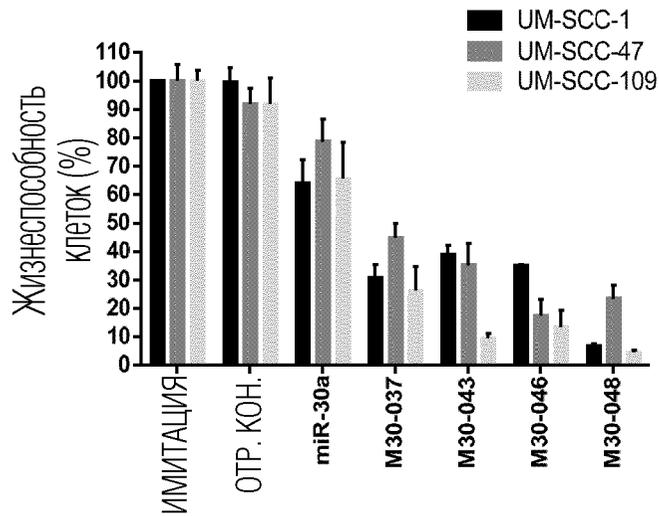
ФИГ. 8А



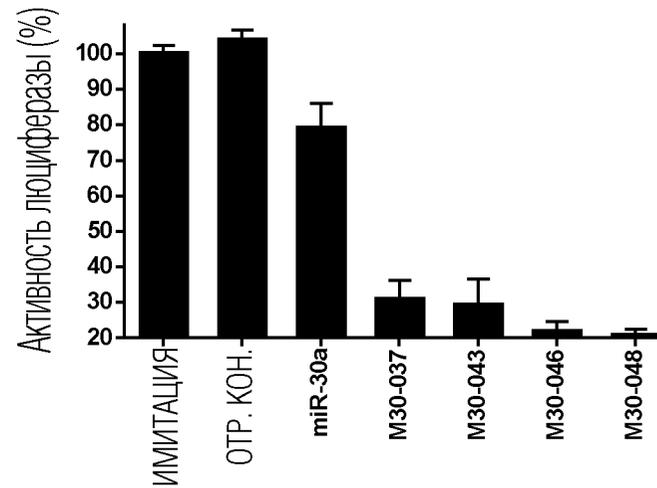
ФИГ. 8В



ФИГ. 9А

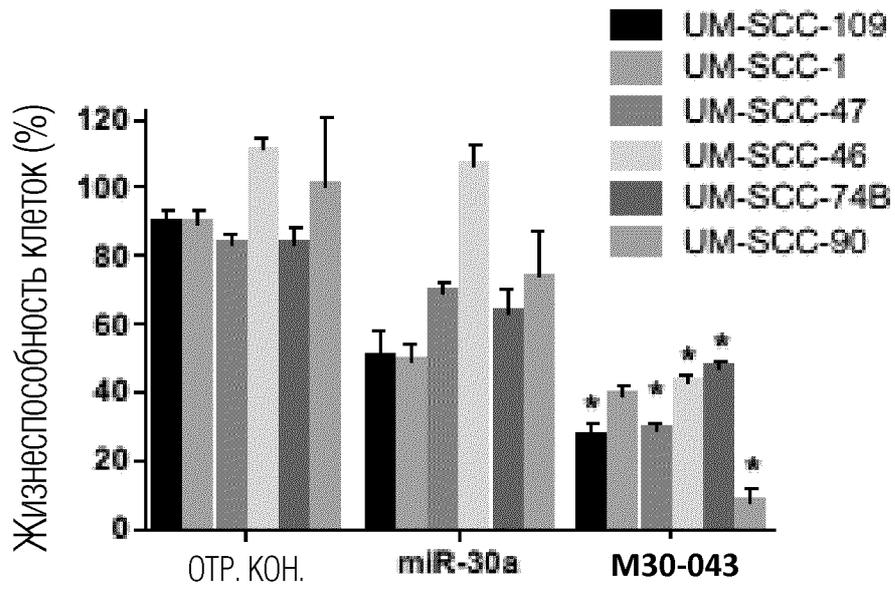


ФИГ. 9В

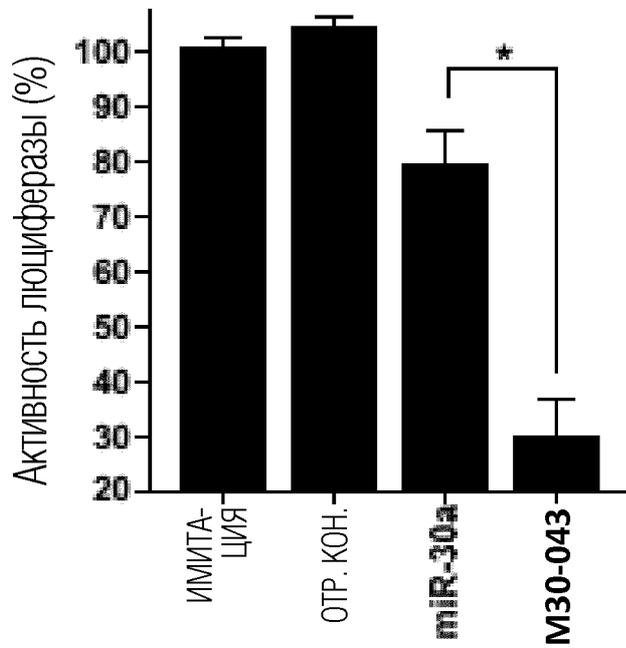


ФИГ. 9С

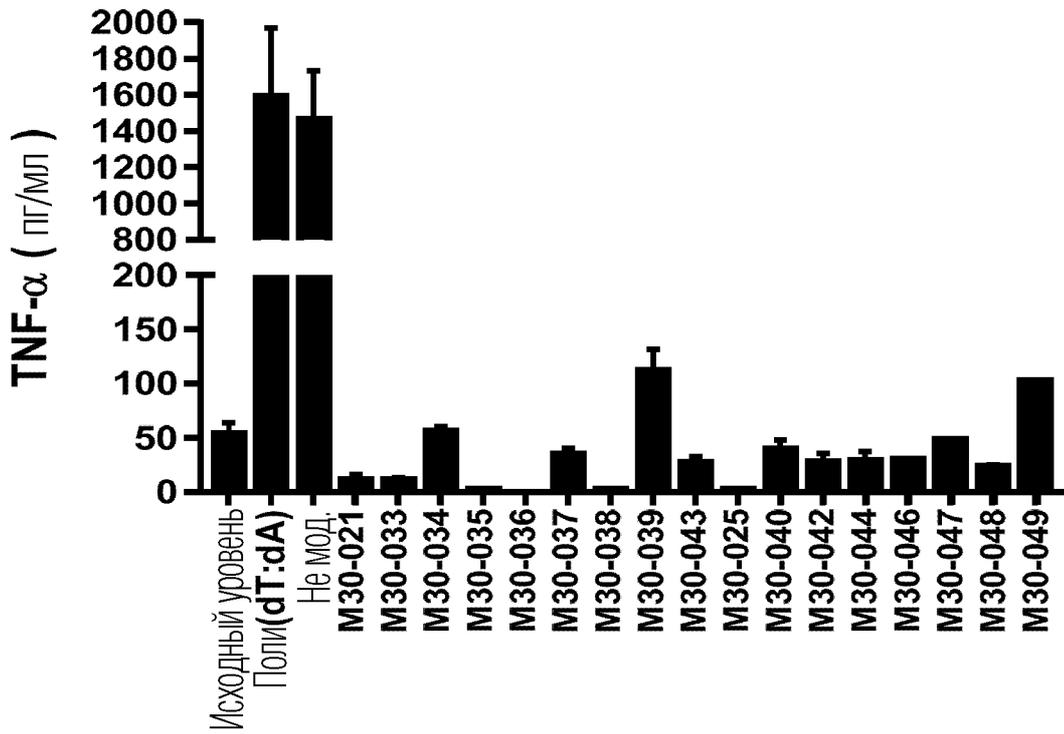
12/34



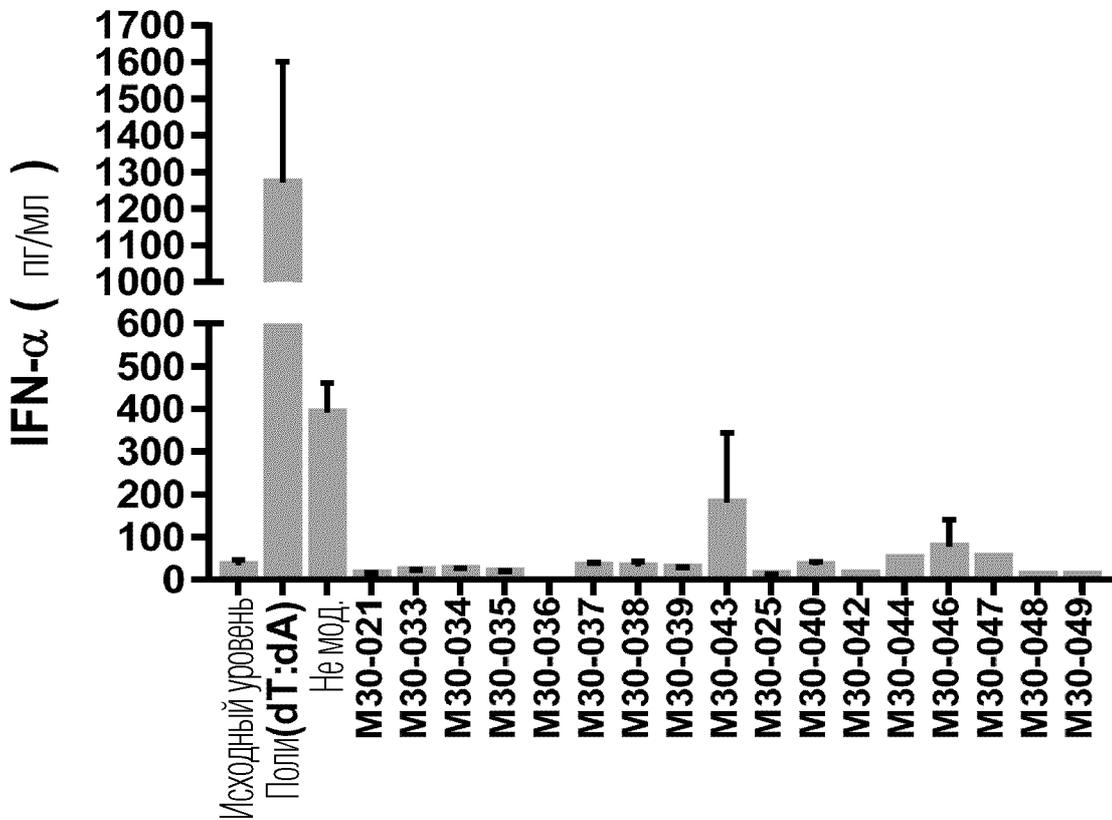
ФИГ. 10А



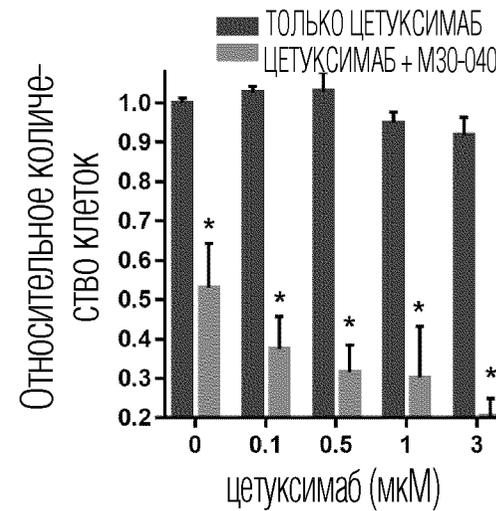
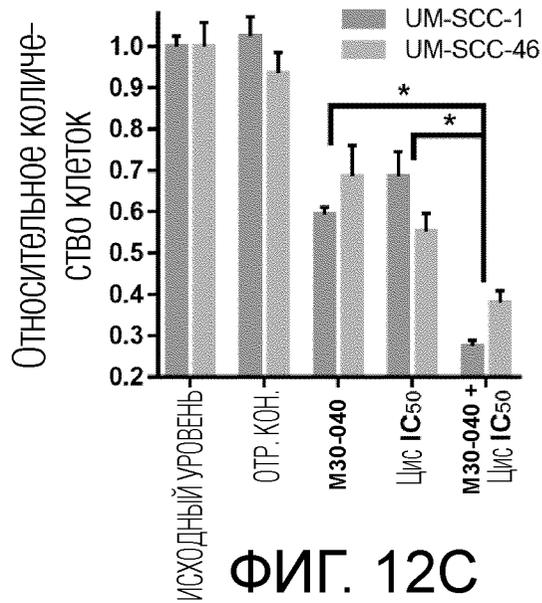
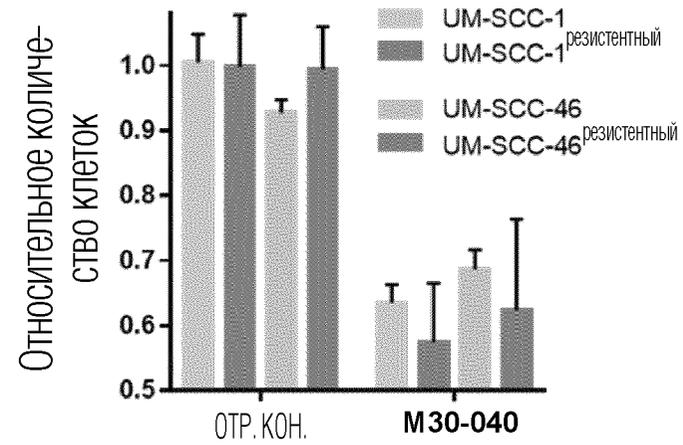
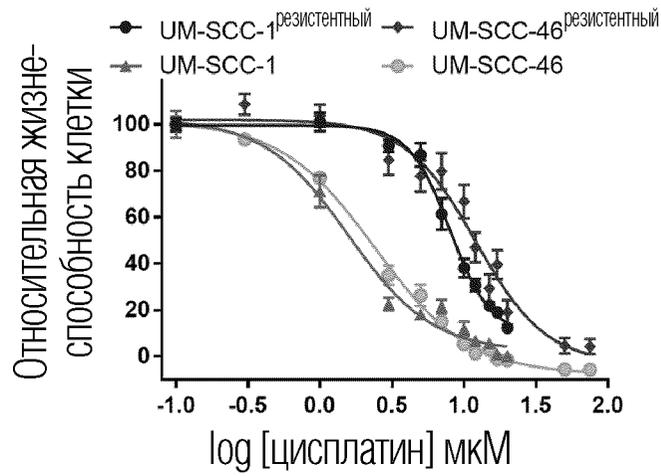
ФИГ. 10В

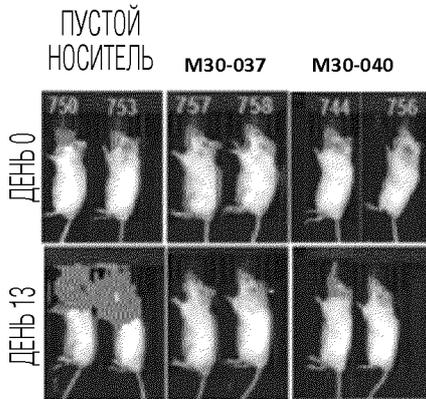


ФИГ. 11А

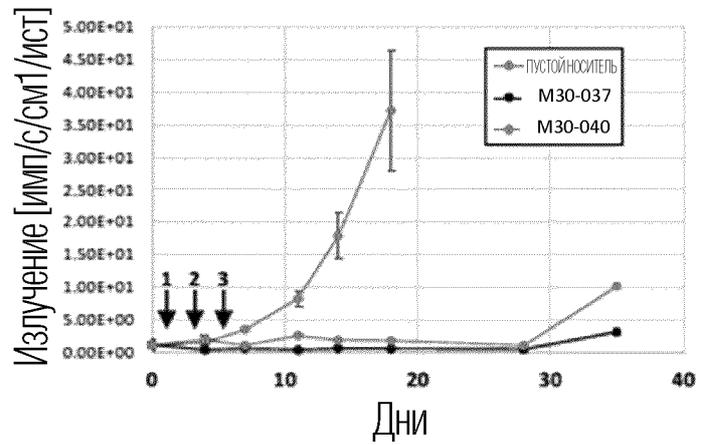


ФИГ. 11В

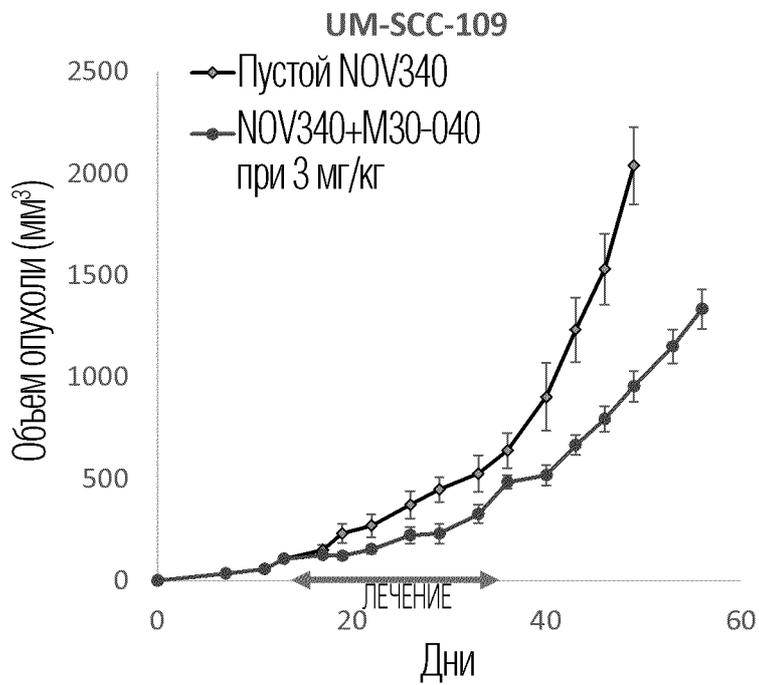




ФИГ. 13А

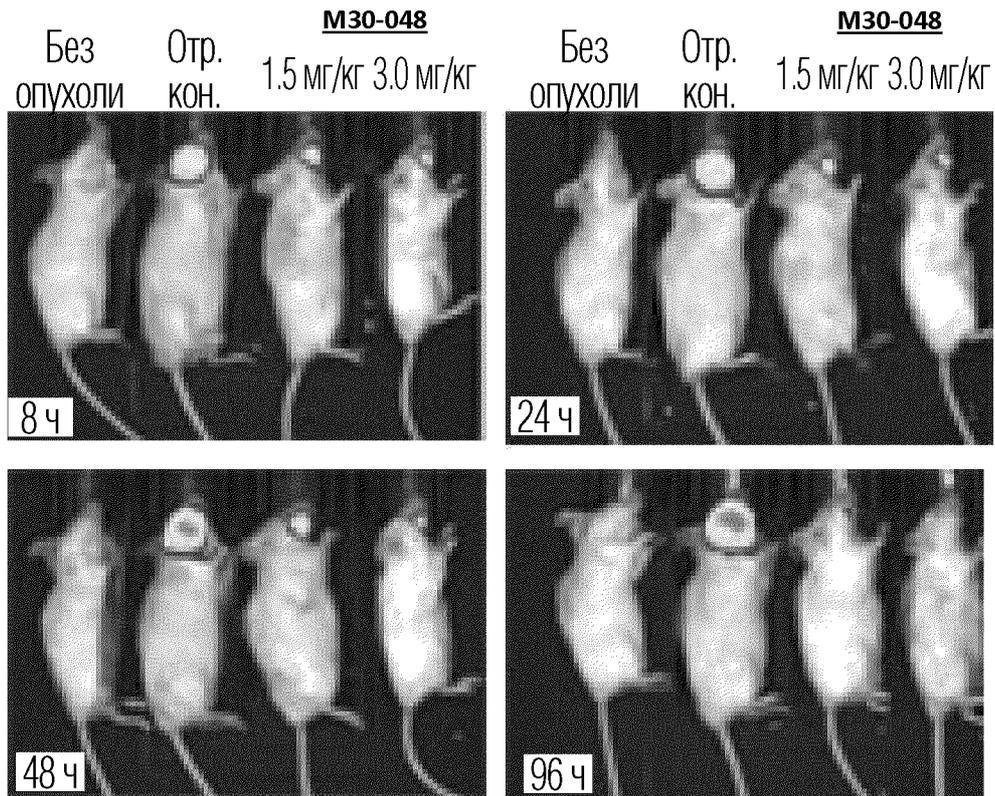


ФИГ. 13В

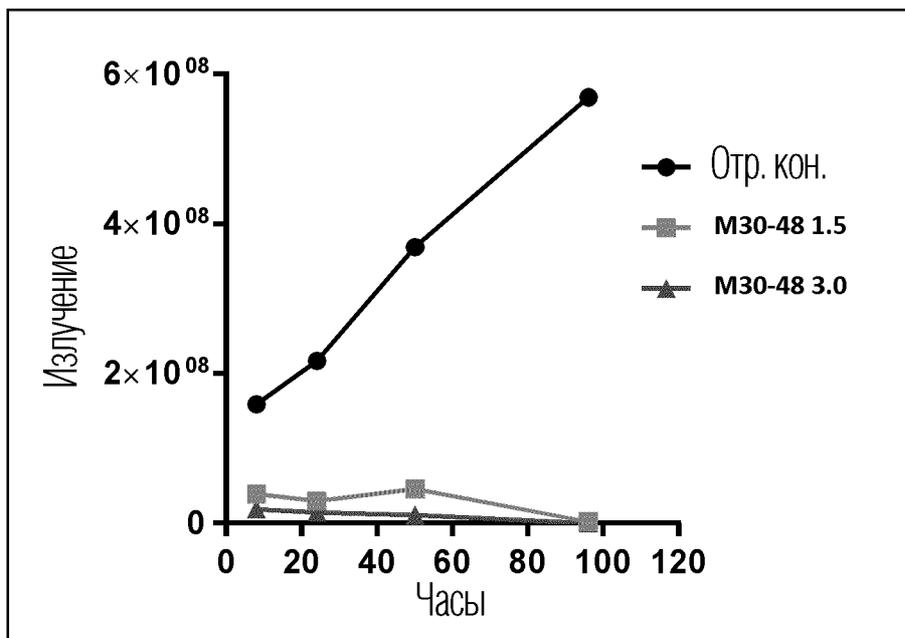


ФИГ. 13С

16/34



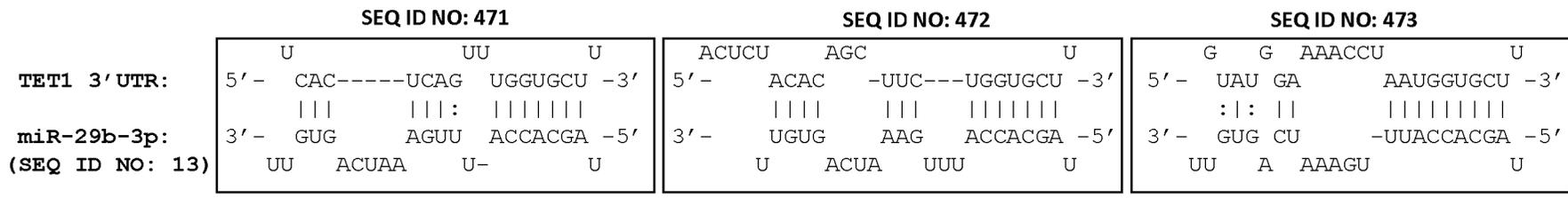
ФИГ. 14А



ФИГ. 14В

		Последовательность (5' -> 3')		
SEQ ID NO: 12	Существующая в природе	miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	
SEQ ID NO: 13		miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	
SEQ ID NO: 14		miR-29c-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCGGUUA	
SEQ ID NO: 102	Сконструированная	G003-29	UAGCACCAUCUGAAAUCAGUGUU	Гибрид
SEQ ID NO: 101		G002-29	UAGCACCAUCUGAAAUCAGUGU-	
SEQ ID NO: 103		G004-29	UAGCACCAUUUGAAGUCAGUGUU	Мутация
SEQ ID NO: 118		G028-29	UAGCACCAUUUGAAGUCAGUGU-	
SEQ ID NO: 112		G022-29	UAGCACCAUUUGAAAAGCAGUGUU	
SEQ ID NO: 111		G021-29	UAGCACCAUUUGAAAAGCAGUGU-	
SEQ ID NO: 115		G025-29	UAGCACCAUUUGAAGGCAGUGU-	
SEQ ID NO: 119		G029-29	UAGCACCAUUUGAAAAGUCAGUGUU	Вставка
SEQ ID NO: 120		G030-29	UAGCACCAUUUGAAAAGUCAGUG--	
SEQ ID NO: 117		G027-29	UAGCACCAUUUGAAGGUCAGUGUU	Мутация+ вставка
SEQ ID NO: 116		G026-29	UAGCACCAUUUGAAGGUCAGUG--	
SEQ ID NO: 105		G006-29	UAGCACCAUCUGAAGUCAGUGUU	Гибрид+ мутация+ вставка
SEQ ID NO: 110		G020-29	UAGCACCAUCUGAAGGUCAGUGUU	
SEQ ID NO: 109		G019-29	UAGCACCAUCUGAAGGCAGUGUU	
SEQ ID NO: 100		G001-29	UAGCACCAUCUGAAAAGCAGUGUU	

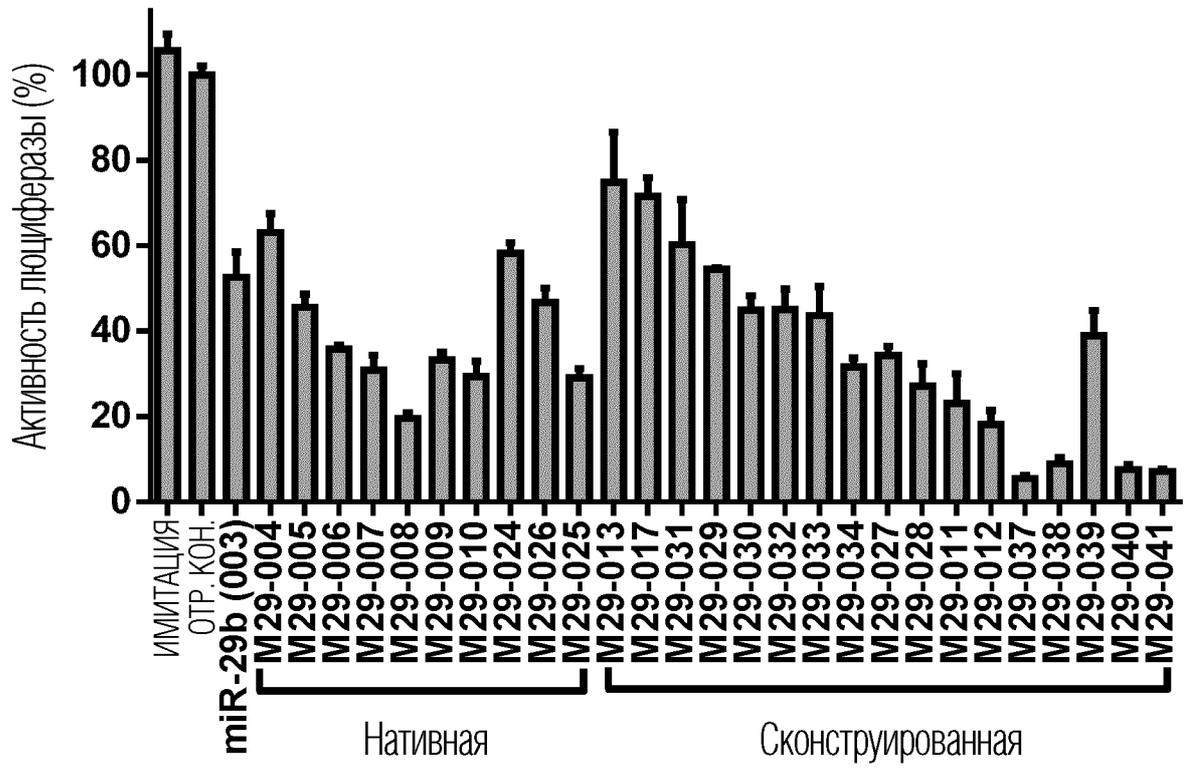
ФИГ. 15



SEQ ID NO:	ЦЕПЬ	SEQ ID NO:			NET	CP.
		471	472	373		
13	miR-29b-3p	-18.9	-19.2	-18.4	-56.5	-18.83
102	G003-29	-21.1	-19.2	-17	-57.3	-19.1
103	G004-29	-18.9	-24	-19.3	-62.2	-20.73
112	G022-29	-18.9	-23.7	-17.9	-60.5	-20.17
115	G025-29	-19.2	-23.6	-20.6	-63.4	-21.13
119	G029-29	-19	-20.2	-19.7	-58.9	-19.63
117	G027-29	-19.3	-22.7	-22.3	-64.3	-21.43
105	G006-29	-21.1	-24	-17.8	-62.9	-20.97
110	G020-29	-21.5	-22.7	-20.5	-64.7	-21.57
109	G019-29	-21.1	-23.7	-18.7	-63.5	-21.17
100	G001-29	-21.1	-23.7	-17	-61.8	-20.6

Свободная энергия гибридизации
(ккал/моль)

ФИГ. 16



ФИГ. 17

```

                U      GU
miR-29b-1:    5'-GCUGGUUUCA AUGGUG  UUAGA-3' SEQ ID NO: 16
                :|||:||||| ||||| :||
                3'-UUGUGACUAAAGU UACCAC  GAU-5' SEQ ID NO: 13
                U      --
    
```

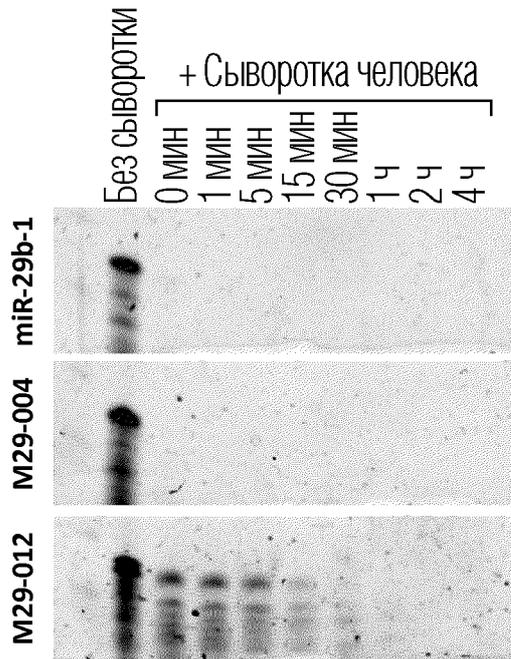
```

                U      GU
M29-004:    (АМИНО С6) -5'-GCUGGUUUCA AUGGUG  UUA-3' SEQ ID NO: 170
                :|||:||||| ||||| :||
                3'-UUGUGACUAAAGU UACCAC  GAU-5' SEQ ID NO: 13
                U      --
    
```

```

                U      GU
M29-012:    (АМИНО С6) -5'-CACUGAUUUCAGAUGGUGUUA-3' SEQ ID NO: 176
                |||||:||||| ||||| :||
                3'-UUGUGACUAAAGUCUACCACGAU-5' SEQ ID NO: 102
    
```

ФИГ. 18А



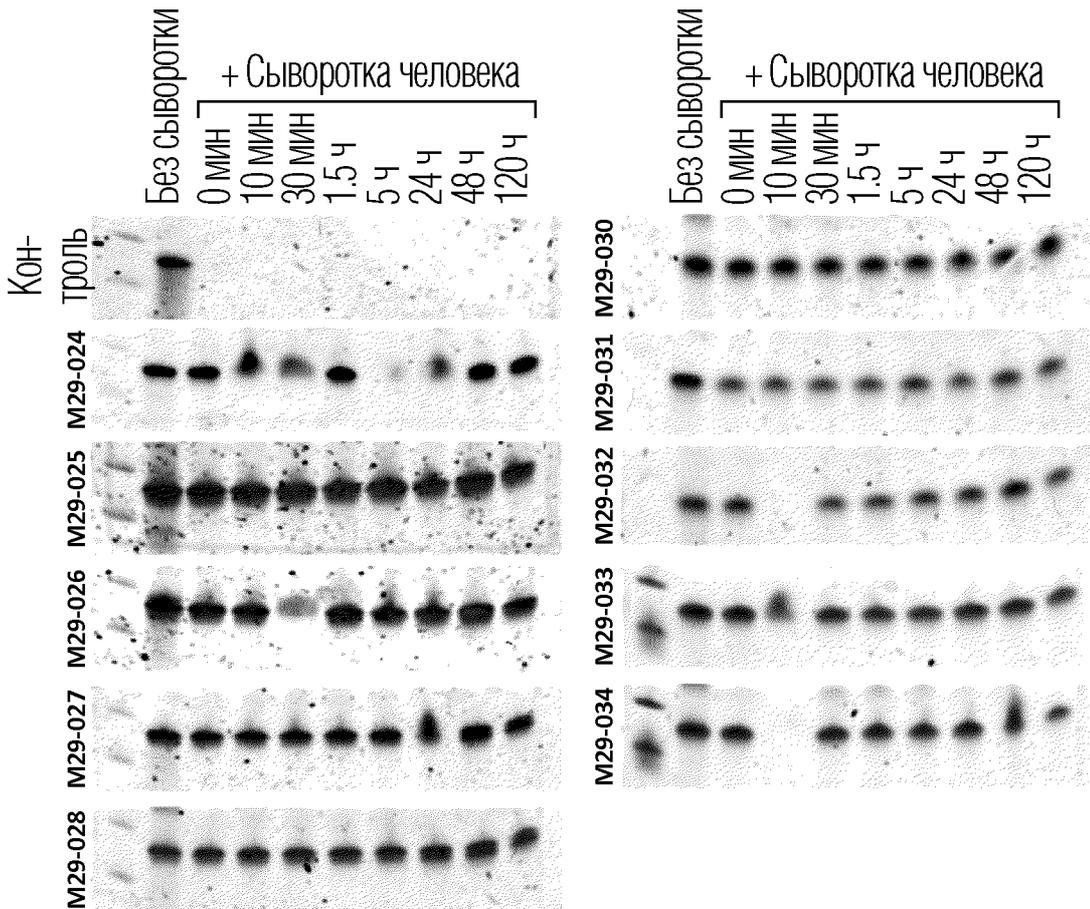
ФИГ. 18В

M29-024: (АМИНО С6) -5' -ACUGAUUUUCAGAUGGUGUUA-3' SEQ ID NO:173
 |||||:|||||:||
 3' -UuGuGaCuAaAgUuUaCcAcGaU-5' SEQ ID NO:127

M29-026: (АМИНО С6) -5' -GCUGGUUUUCAGAUGGUG UUA-3' SEQ ID NO:171
 :|||:|||||:||||| :||
 3' -UuGuGaCuAaAgUuUaCcAc GaU-5' SEQ ID NO:127

M29-028: (АМИНО С6) -5' -CACUGAUUUUCAGAUGGUGUUA-3' SEQ ID NO:176
 |||||:|||||:||
 3' -UuGuGaCuAaAgUcUaCcAcGaU-5' SEQ ID NO:128

ФИГ. 19А



ФИГ. 19В

miR-29a
 5' - ACUGAUUUUC UGGUGUUAG-3' miR-29a-5p SEQ ID NO: 15
 ||:||||| ||||:|
 3' -AUUGGCUAAAG ACCACGAU -5' miR-29a-3p SEQ ID NO: 12
 UCU

M29-023
 (АМИНО С6) -5' - ACCGAUUUC UGGUGUUA-3' P010-29 SEQ ID NO: 158
 |||||:|
 3' -AUUGGCUAAAG ACCACGAU-5' miR-29a-3p SEQ ID NO: 12
 UCU

M29-002
 (АМИНО С6) -5' - ACCGAUUUCAGAUGGUGUUA-3' P009-29 SEQ ID NO: 175
 |||||:|
 3' -AUUGGCUAAAGUCUACCACGAU-5' miR-29a-3p SEQ ID NO: 12

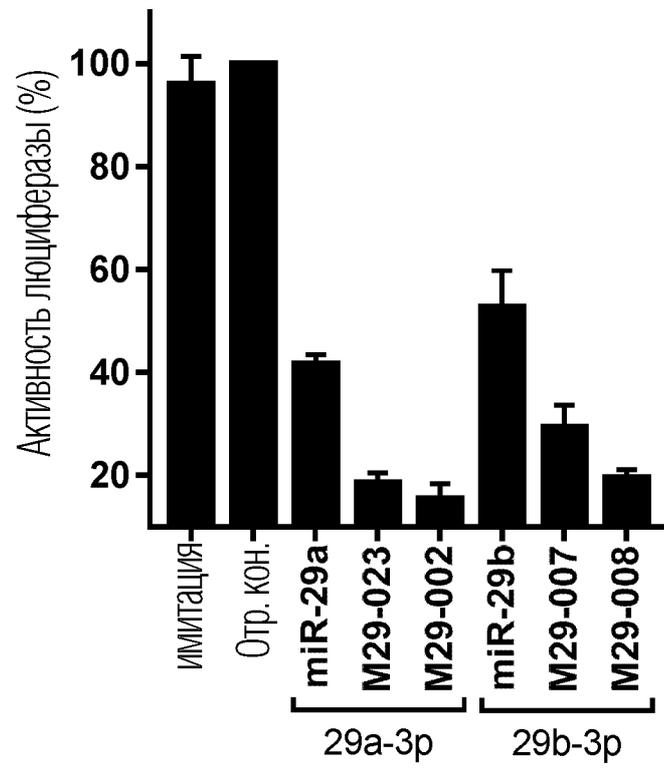
ФИГ. 20А

miR-29b-1
 5' - GCUGGUUUCА AUGGUG UUAGA-3' miR-29b-1-5p SEQ ID NO: 16
 :|||:|||| | |||| :||
 3' -UUGUGACUAAAGU UACCAC GAU -5' miR-29b-3p SEQ ID NO: 13
 U --

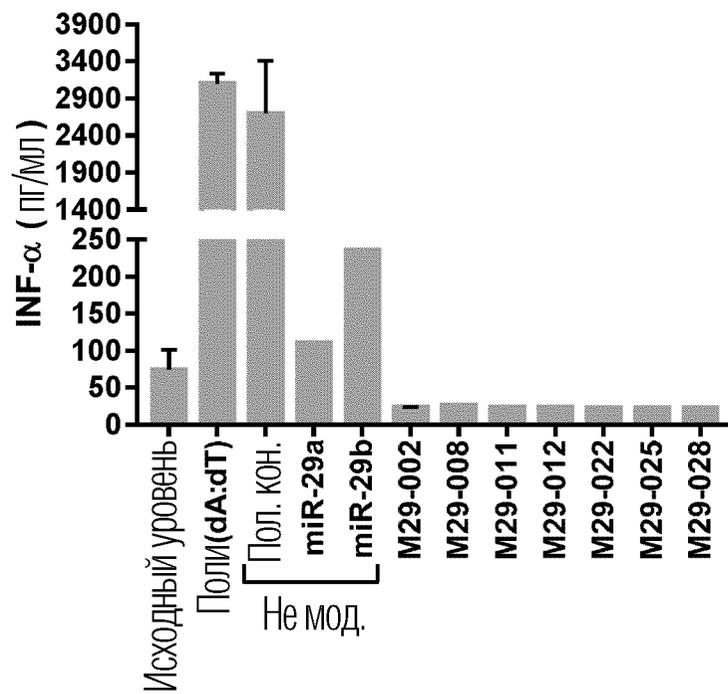
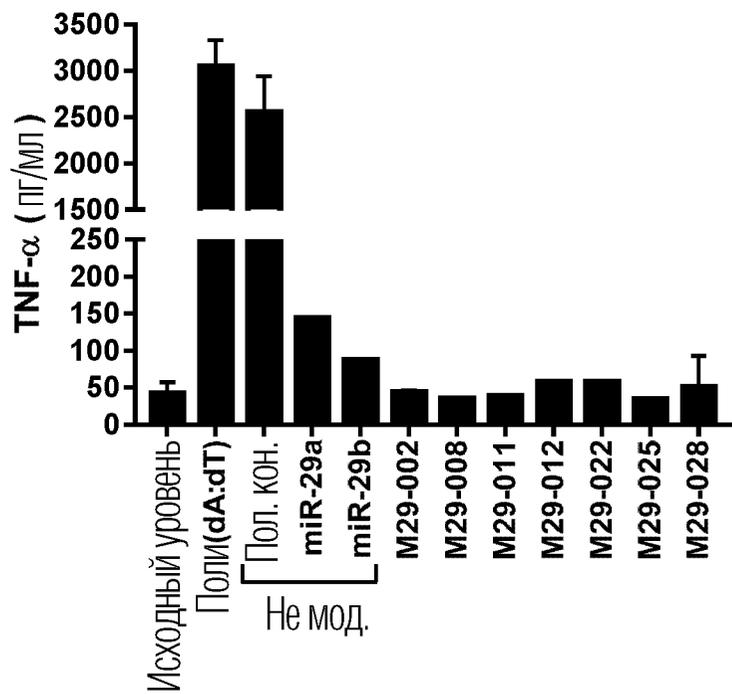
M29-007
 (АМИНО С6) -5' - ACUGAUUUUCAGAUGGUGUUA-3' P007-29 SEQ ID NO: 173
 |||||:|||||:|
 3' -UUGUGACUAAAGUUUACCACGAU-5' miR-29b-3p SEQ ID NO: 13

M29-008
 (АМИНО С6) -5' - CACUGAUUUUCAGAUGGUGUUA-3' P011-29 SEQ ID NO: 176
 |||||:|||||:|
 3' -UUGUGACUAAAGUUUACCACGAU-5' miR-29b-3p SEQ ID NO: 13

ФИГ. 20В

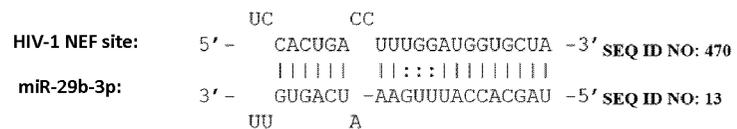


ФИГ. 20С

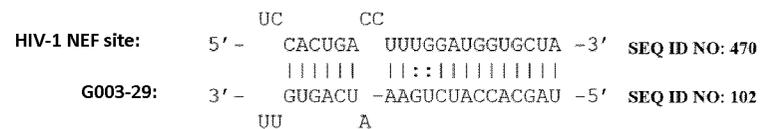


ФИГ. 21

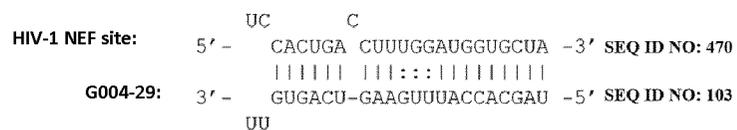
ФИГ. 22А



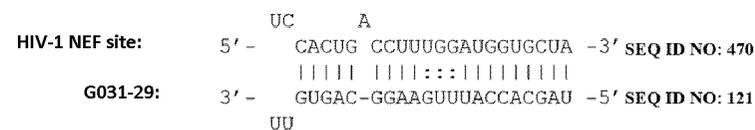
$\Delta G = -29.9$ ккал/моль



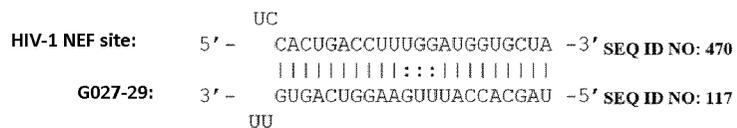
$\Delta G = -32.6$ ккал/моль



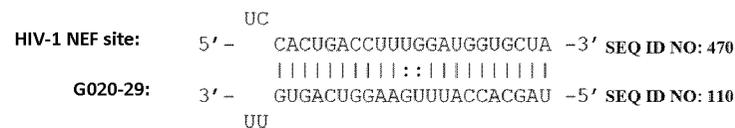
$\Delta G = -33.6$ ккал/моль



$\Delta G = -35.7$ ккал/моль

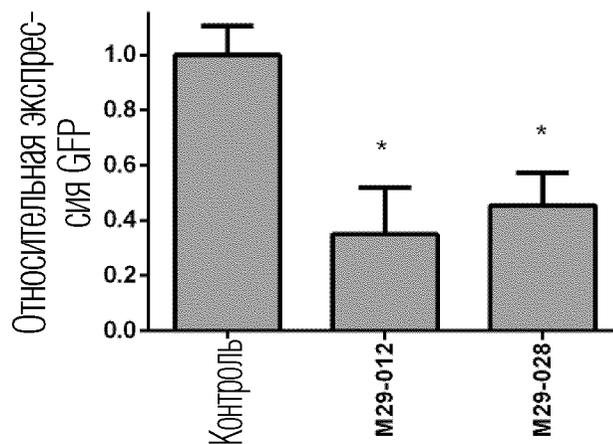


$\Delta G = -40.6$ ккал/моль



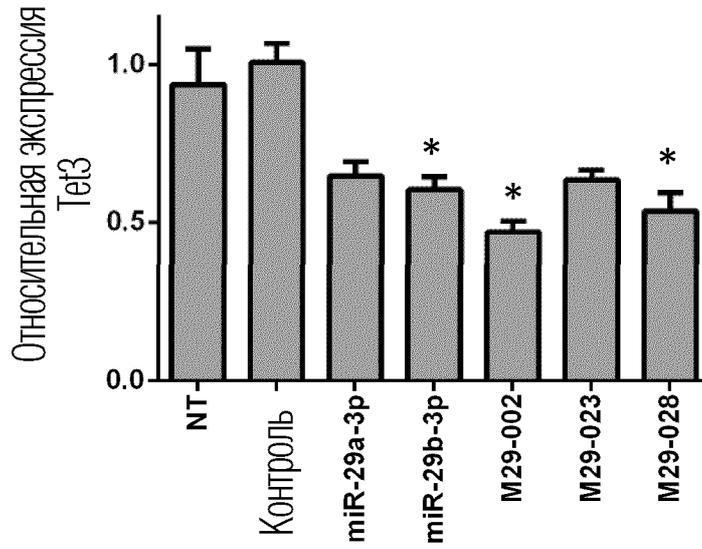
$\Delta G = -43.4$ ккал/моль

ФИГ. 22В

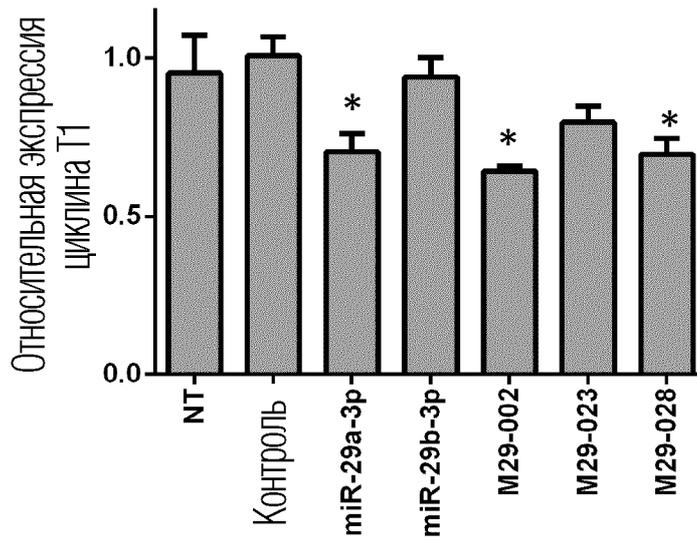


26/34

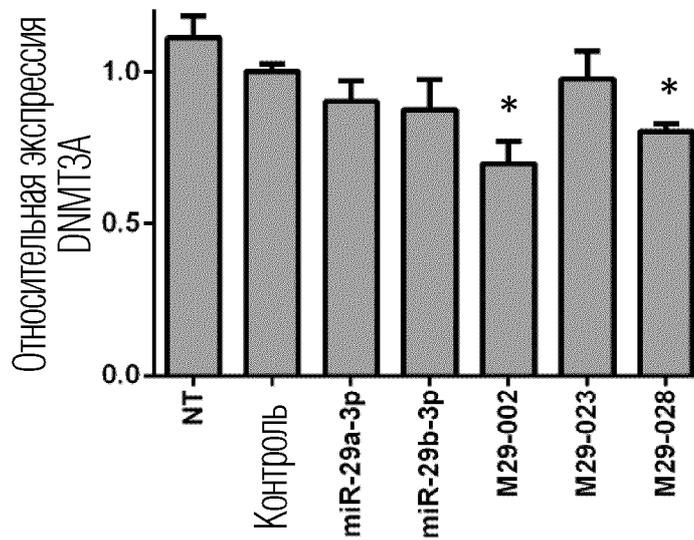
ФИГ. 23А



ФИГ. 23В



ФИГ. 23С



Рассчитанная потребность в свободной энергии для распознавания мишени направляющими цепями миметика к вирусному транскрипту SARS

SEQ ID NO:	НАПРАВЛЯЮЩАЯ ЦЕПЬ	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]				
		24077	19385	6114	ЧИСТАЯ	СР.
12	miR-29a-3p	-21.2	-28.7	-21.8	-71.7	-23.9
13	miR-29b-3p	-23.1	-27.2	-22.2	-72.5	-24.2
102	G003-29	-22.9	-29.7	-21.8	-74.4	-24.8
103	G004-29	-24.9	-27.5	-21.3	-73.7	-24.6
112	G022-29	-28.9	-28.2	-22.4	-79.5	-26.5
115	G025-29	-28.9	-28.8	-22.1	-79.8	-26.6
119	G029-29	-25.1	-28.1	-24.4	-77.6	-25.9
117	G027-29	-25.1	-28.1	-24.1	-77.3	-25.8
105	G006-29	-25.3	-30.0	-20.3	-75.6	-25.2
110	G020-29	-25.5	-30.6	-23.1	-79.2	-26.4
109	G019-29	-29.3	-31.4	-21.1	-81.8	-27.3
100	G001-29	-29.3	-30.7	-21.4	-81.4	-27.1

*Свободная энергия (ΔG) с родственными сайтами-мишенями в положениях нуклеотидов 24077 (SEQ ID NO:476), 19385 (SEQ ID NO:481) и 6114 (SEQ ID NO:495) в геноме SARS при расчете с применением RNAhybrid 2.2

ФИГ. 24А

SEQ ID NO:	НАПРАВЛЯЮЩАЯ ЦЕПЬ	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]				
		10840	19401	26687	ЧИСТАЯ	СР.
86	G129-30	-18.4	-17.9	-22.0	-58.3	-19.4
88	G132-30	-16.1	-19.1	-23.5	-58.7	-19.6

*Свободная энергия (ΔG) с родственными сайтами-мишенями в положениях нуклеотидов 10840 (SEQ ID NO:826), 19401 (SEQ ID NO:827) и 26687 (SEQ ID NO:828) в геноме SARS при расчете с применением RNAhybrid 2.2

ФИГ. 24В

28/34

Рассчитанная потребность в свободной энергии для распознавания мишени направляющими цепями миметика к вирусному транскрипту SARS-CoV-2

SEQ ID NO:	НАПРАВЛЯЮЩАЯ ЦЕПЬ	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]				
		28648	19455	11350	ЧИСТАЯ	СР.
12	miR-29a-3p	-23.6	-27.5	-25.6	-76.7	-25.6
13	miR-29b-3p	-24.4	-26.4	-26.0	-76.8	-25.6
102	G003-29	-23.7	-28.9	-27.8	-80.4	-26.8
103	G004-29	-29.4	-27.5	-26.6	-83.5	-27.8
112	G022-29	-23.7	-29.0	-27.3	-80.0	-26.7
115	G025-29	-27.8	-28.9	-27.4	-84.1	-28.0
119	G029-29	-27.0	-26.8	-26.8	-80.6	-26.9
117	G027-29	-29.0	-27.8	-28.4	-85.2	-28.4
105	G006-29	-28.7	-30.0	-28.4	-87.1	-29.0
110	G020-29	-28.3	-30.3	-28.6	-87.2	-29.1
109	G019-29	-27.1	-32.2	-30.2	-89.5	-29.8
100	G001-29	-23.3	-31.5	-29.1	-83.9	-28.0

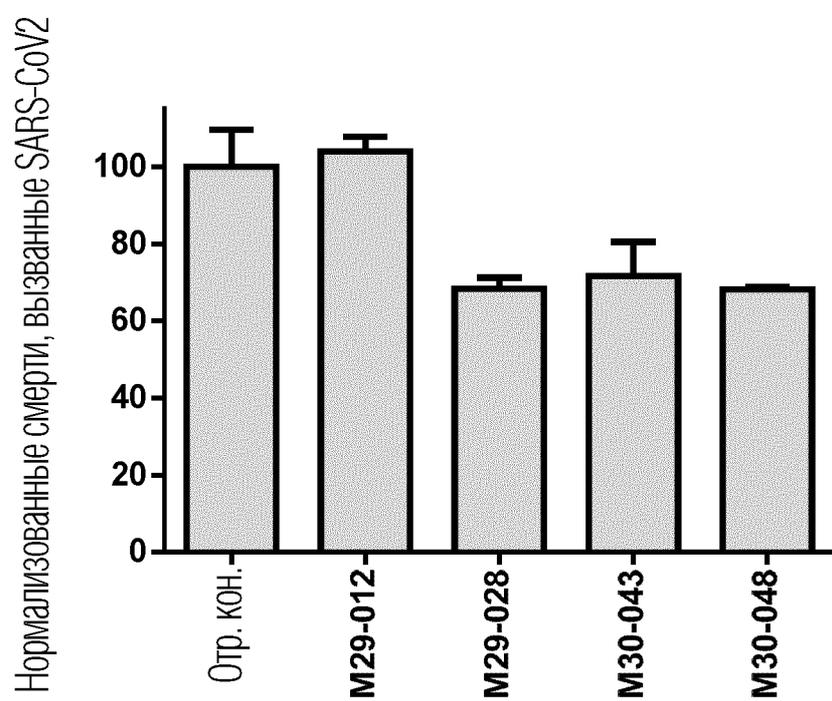
*Свободная энергия (ΔG) с родственными сайтами-мишенями в положениях нуклеотидов 28648 (SEQ ID NO:500), 19455 (SEQ ID NO:513) и 11350 (SEQ ID NO:518) в геноме SARS-CoV-2 при расчете с применением RNAhybrid 2.2

ФИГ. 25А

SEQ ID NO:	НАПРАВЛЯЮЩАЯ ЦЕПЬ	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]				
		10415	20344	26714	ЧИСТАЯ	СР.
86	G129-30	-17.7	-20.4	-16.7	-54.8	-18.3
88	G132-30	-17.3	-20.4	-18.9	-56.6	-18.9

*Свободная энергия (ΔG) с родственными сайтами-мишенями в положениях нуклеотидов 10415 (SEQ ID NO:829), 20344 (SEQ ID NO:830) и 26714 (SEQ ID NO:831) в геноме SARS-CoV-2 при расчете с применением RNAhybrid 2.2

ФИГ. 25В



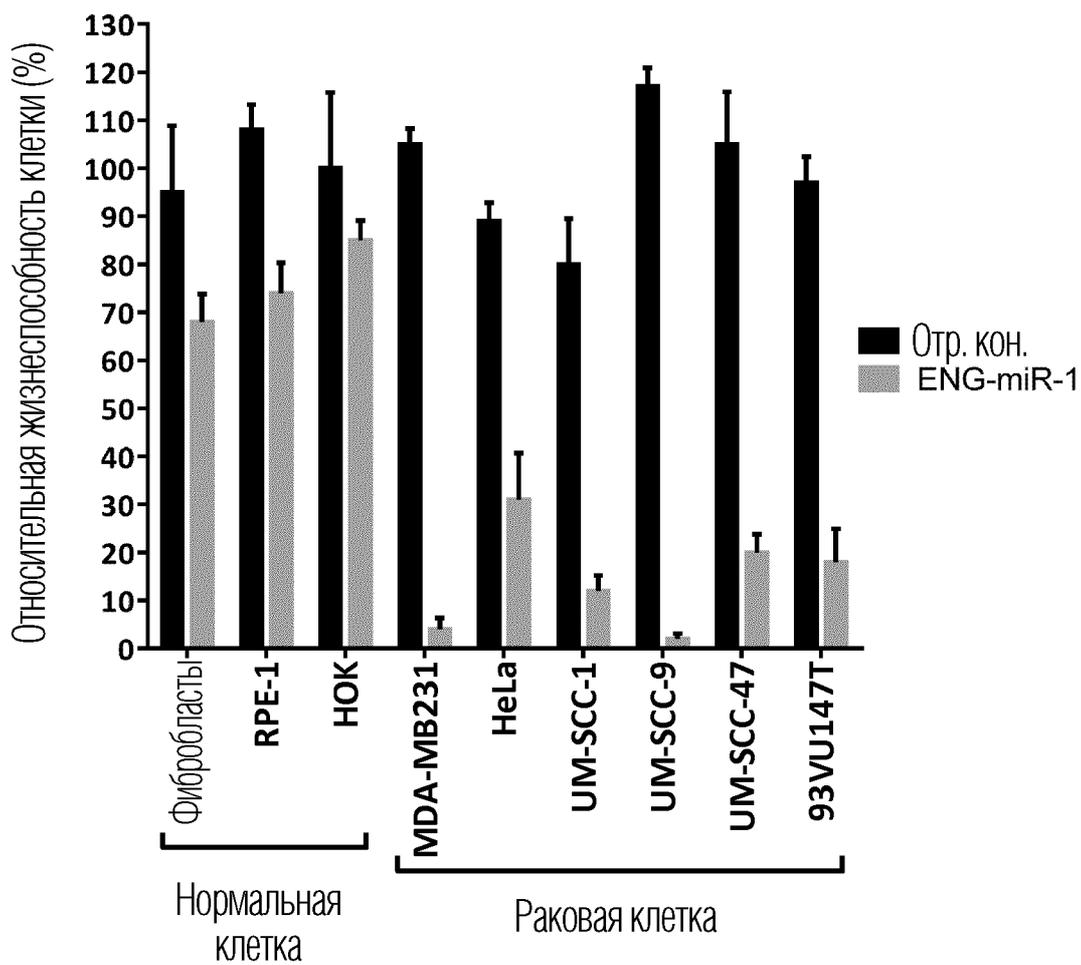
ФИГ. 25С

Рассчитанная потребность в свободной энергии для распознавания мишени направляющими цепями миметика к транскрипту HCV генотипа 1

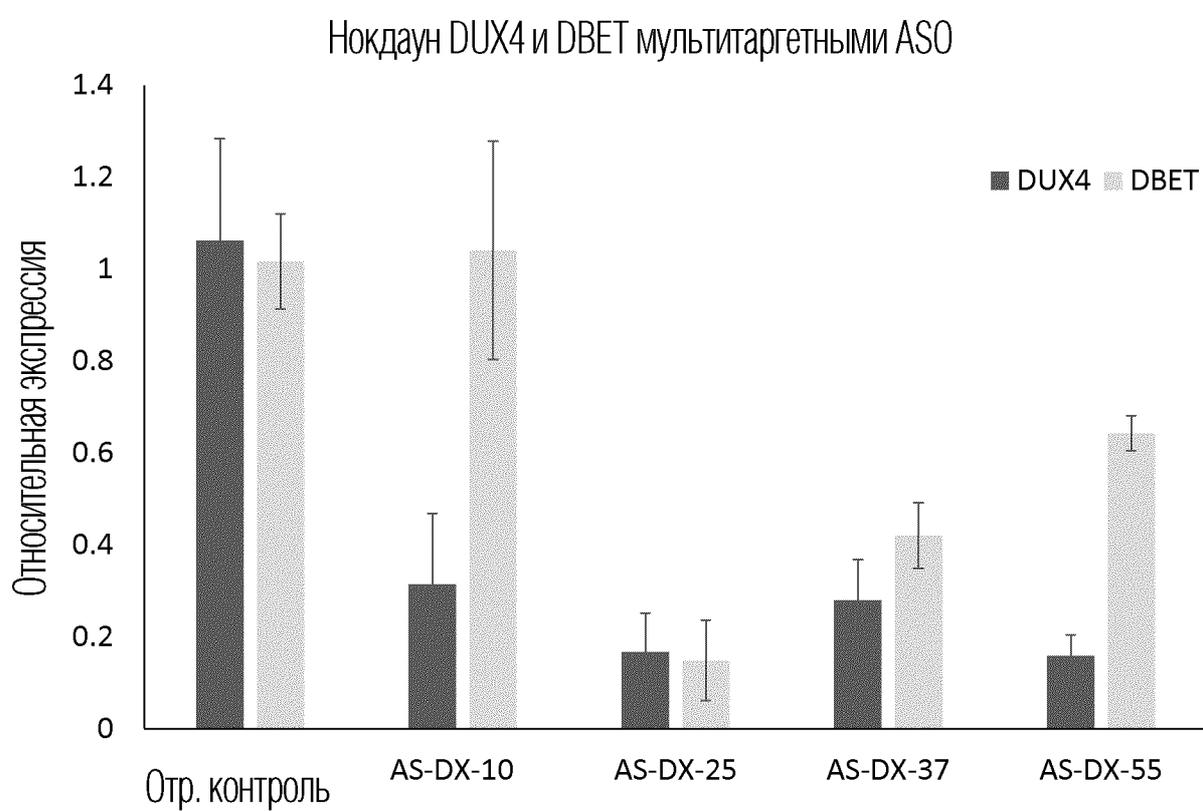
SEQ ID NO:	НАПРАВЛЯЮЩАЯ ЦЕПЬ	Свободная энергия (ΔG)* [ккал/моль]				
		3020	2791	240	ЧИСТАЯ	СР.
12	miR-29a-3p	-18.7	-18.3	-15.3	-52.3	-17.4
13	miR-29b-3p	-19.0	-21.5	-16.2	-56.7	-18.9
102	G003-29	-18.6	-19.7	-16.0	-54.3	-18.1
103	G004-29	-19.0	-24.7	-17.3	-61.0	-20.3
112	G022-29	-19.0	-24.8	-15.2	-59.0	-19.7
115	G025-29	-19.8	-24.0	-17.5	-61.3	-20.4
119	G029-29	-19.0	-21.7	-17.5	-58.2	-19.4
117	G027-29	-19.0	-23.9	-17.9	-60.8	-20.3
105	G006-29	-18.6	-22.5	-17.1	-58.2	-19.4
110	G020-29	-18.6	-23.5	-17.5	-59.6	-19.9
109	G019-29	-20.0	-21.0	-19.9	-60.9	-20.3
100	G001-29	-18.9	-21.3	-14.9	-55.1	-18.4

*Свободная энергия (ΔG) с родственными сайтами-мишенями в положениях нуклеотидов 3020 (SEQ ID NO:587), 2791 (SEQ ID NO:588) и 240 (SEQ ID NO: 589) в геноме HCV генотипа 1 при расчете с применением RNAhybrid 2.2

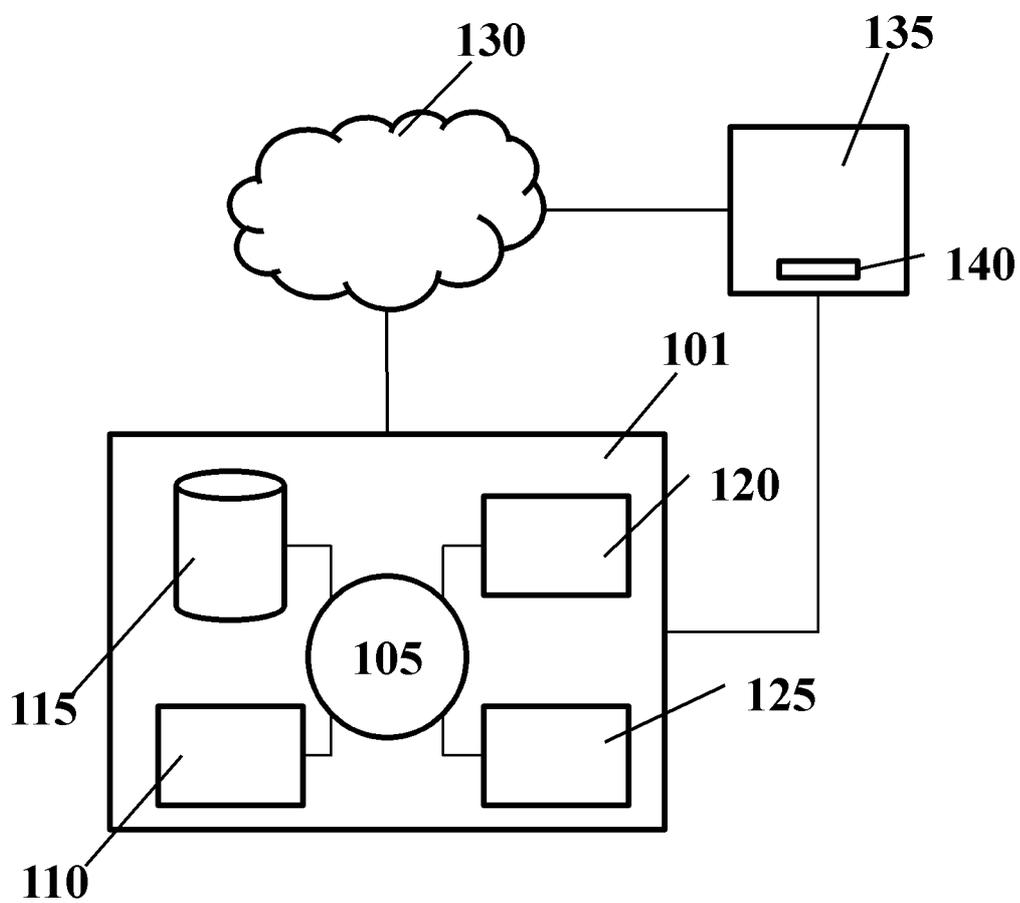
ФИГ. 26



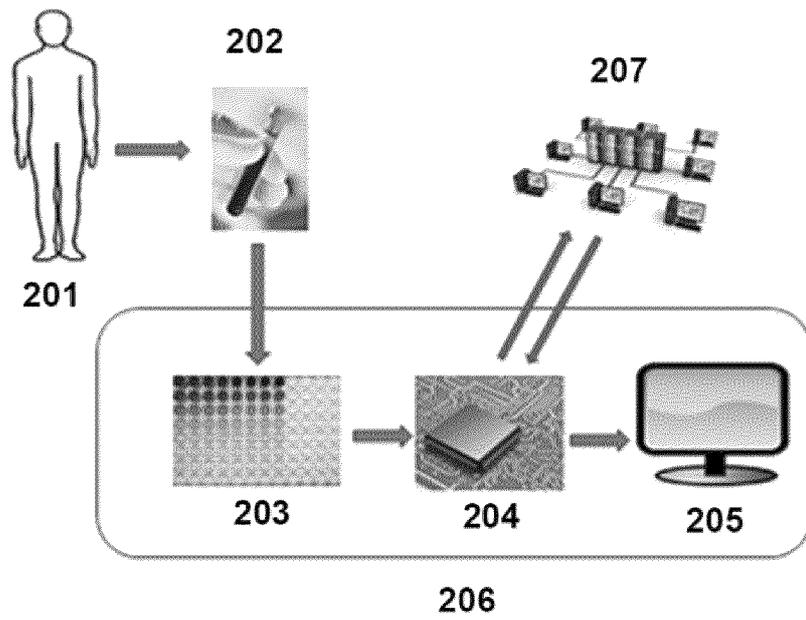
ФИГ. 27



ФИГ. 28



ФИГ. 29



ФИГ. 30