

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390020** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.20

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ LPA И СПОСОБЫ НА ИХ ОСНОВЕ**

(31) **63/061,676; 63/074,779**

(32) **2020.08.05; 2020.09.04**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/071109**

(87) **WO 2022/032288 2022.02.10**

(71) Заявитель:
**ДИСЕРНА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Браун Боб Дэйл, Дудек Хенрик Т.,
Абрамс Марк, Хань Вэнь, Туранов
Антон (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении представлены олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию аполипротеина(а) (LPA). Также представлены композиции, содержащие их, и варианты их применения, в частности варианты применения, относящиеся к лечению заболеваний, нарушений и/или состояний, ассоциированных с экспрессией LPA.

A1

202390020

202390020

A1

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ *LPA* И СПОСОБЫ НА ИХ ОСНОВЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 **[0001]** Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, которые ингибируют экспрессию аполипопротеина(а) («*LPA*»), и вариантам их применения, в частности, к вариантам применения, относящимся к лечению заболеваний, нарушений и/или состояний, ассоциированных с экспрессией *LPA*.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

10 **[0002]** Перечень последовательностей представлен наряду с описанием в виде текстового файла в формате ASCII с именем файла DRNA_C002WO_ST25.txt, датой создания 5 августа 2021 г. и размером 238 килобайтов. Информация в электронном формате перечня последовательностей является частью спецификации и полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 **[0003]** Липопротеин(а) (Lp(a)) представляет собой гетерогенную частицу, подобную липопротеину низкой плотности (LDL), содержащую липидное ядро и аполипопротеин В (apoB-100) с уникальным компонентом, аполипопротеином (а) (apo(a)), который присоединен к apoB-100 посредством дисульфидной связи. Ген apo(a) (*LPA*) экспрессируется преимущественно в печени, и его экспрессия ограничена у человека и
20 отличных от человека приматов. Уровни Lp(a) у людей определяются генетически и существенно не меняются при диете, физических упражнениях или других изменениях образа жизни. *LPA* различается по длине в зависимости от количества присутствующих доменов Kringle KIV2, и его экспрессия обратно пропорциональна количеству присутствующих доменов. Нормальные уровни Lp(a) варьируют в пределах 0,1-25 мг/дл,
25 при этом около 25% населения в Соединенных Штатах Америки имеют уровни Lp(a), составляющий 30 мг/дл или выше. Анализ уровней Lp(a) в нескольких исследованиях показал, что высокие уровни Lp(a) являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и других связанных с ними нарушений, включая атеросклеротический стеноз. Кроме того, полногеномный анализ ассоциации также
30 указывал на *LPA* как генетический фактор риска таких заболеваний, как атеросклеротический стеноз. При применении терапевтического афереза липопротеинов для снижения уровней как Lp(a), так и LDL у пациентов с гиперлипидемией наблюдалось значительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений.

[0004] Следовательно, существует потребность в терапевтических средствах и методах лечения, связанных с этими и другими заболеваниями, связанными с *LPA*.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 **[0005]** Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к композициям и способам лечения заболевания, нарушения и/или состояния, связанных с экспрессией *LPA*. Настоящее изобретение частично основано на открытии и разработке олигонуклеотидов, которые избирательно ингибируют и/или снижают экспрессию *LPA* в печени. Соответственно, были идентифицированы последовательности-мишени в мРНК *LPA* и
10 созданы олигонуклеотиды для RNAi, которые связываются с этими последовательностями-мишенями и ингибируют экспрессию мРНК *LPA*. Как продемонстрировано в данном документе, олигонуклеотиды для RNAi ингибировали экспрессию *LPA* обезьян и человека в печени. Не ограничиваясь какой-либо теорией, олигонуклеотиды для RNAi, описанные в
15 данном документе, применимы для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA* (например, кардиометаболических заболеваний, атеросклероза, дислипидемии, NAFLD и NASH).

[0006] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, олигонуклеотид, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и
20 антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности к последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

[0007] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления длина смысловой цепи составляет от 15 до 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина смысловой цепи составляет от 18 до 36 нуклеотидов.

[0008] В любом из предшествующих или связанных аспектов длина антисмысловой цепи составляет от 15 до 30 нуклеотидов.

[0009] В любом из предшествующих или связанных аспектов длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида, при этом антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют
30 дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов.

[0010] В любом из предшествующих или связанных аспектов длина области комплементарности составляет по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов,

необязательно по меньшей мере 20 нуклеотидов.

5 [0011] В любом из предыдущих или связанных аспектов 3'-конец смысловой нити содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов.

10 [0012] В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

15 [0013] В других аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной от 15 до 30 нуклеотидов, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

20 [0014] В еще одних аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

30 [0015] В дополнительных аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

35 [0016] В других аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь

длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

[0017] В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру типа «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет 19 непрерывных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

[0018] В других аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

[0019] В еще одних аспектах в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

[0020] В любом из предшествующих или связанных аспектов L представляет собой трипетлю или тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'.

5 **[0021]** В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления длина S1 и S2 составляет 1-10 нуклеотидов и является одинаковой. В некоторых вариантах осуществления длина S1 и S2 составляет 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина S1 и S2 составляет 6
10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления структура «стебель-петля» содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1197).

[0022] В любом из вышеуказанных или связанных вариантов осуществления антисмысловая цепь содержит последовательность 3' свисающего конца длиной в один или несколько нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления последовательность 3'
15 свисающего конца составляет 2 нуклеотида, при этом последовательность 3' свисающего конца необязательно представляет собой GG.

[0023] В любом из предыдущих или связанных вариантов осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию. В некоторых
20 вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды, составляющие олигонуклеотид, являются модифицированными, необязательно при этом модификация представляет собой 2'-модификацию, выбранную из 2'-фтора и 2'-О-метила.

25 **[0024]** В любом из предыдущих или связанных вариантов осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

[0025] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата. В некоторых
30 вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, при этом аналог фосфата необязательно представляет собой аналог 4'-фосфата, содержащий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

[0026] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления по
35 меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или несколькими

нацеливающими лигандами. В некоторых вариантах осуществления каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид. В некоторых вариантах осуществления каждый нацеливающий лиганд содержит фрагмент N-ацетилгалактозамина (GalNAc). В некоторых вариантах осуществления фрагмент GalNAc представляет собой одновалентный фрагмент GalNAc, двухвалентный фрагмент GalNAc, трехвалентный фрагмент GalNAc или четырехвалентный фрагмент GalNAc. В некоторых вариантах осуществления каждый из до 4 нуклеотидов L структуры «стебель-петля» конъюгирован с одновалентным фрагментом GalNAc.

5 [0027] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402 и 403.

[0028] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802 и 803.

15 [0029] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 393 и 793 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 388 и 788 соответственно;
- 20 (c) SEQ ID NO: 389 и 789 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 390 и 790 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 391 и 791 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 392 и 792 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 394 и 794 соответственно;
- 25 (h) SEQ ID NO: 395 и 795 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 396 и 796 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 397 и 797 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 398 и 798 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 399 и 799 соответственно;
- 30 (m) SEQ ID NO: 400 и 800 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 401 и 801 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 402 и 802 соответственно; и
- (p) SEQ ID NO: 403 и 803 соответственно.

[0030] В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную

некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 800. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 801. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 802. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 803.

[0031] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

[0032] В дополнительных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата, при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

[0033] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата,

при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

5 **[0034]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом антисмысловая цепь и смысловая цепь содержат один или несколько 2'-фтор- и 2'-
10 О-метил-модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата, при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных
15 нуклеотидов.

[0035] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi по любому из
20 предыдущих пунктов, или фармацевтической композиции, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

[0036] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или
25 вспомогательное вещество.

[0037] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ доставки олигонуклеотида субъекту, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0038] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ
30 снижения экспрессии *LPA* в клетке, популяции клеток или у субъекта, включающий стадию:

i. приведения в контакт клетки или популяции клеток с олигонуклеотидом для RNAi или фармацевтической композицией, описанной в данном документе; или

35 ii. введение субъекту олигонуклеотида для RNAi или фармацевтической

композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *LPA* включает снижение количества или уровня мРНК *LPA*, количества или уровня белка *LPA* или того и другого. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*. В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, необязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

[0039] В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных последовательностей.

[0040] В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, выбранную из ряда, представленного в **таблице 5**, или его фармацевтической композиции, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

[0041] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 393 и 793 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 388 и 788 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 389 и 789 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 390 и 790 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 391 и 791 соответственно;

- (f) SEQ ID NO: 392 и 792 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 394 и 794 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 395 и 795 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 396 и 796 соответственно;
- 5 (j) SEQ ID NO: 397 и 797 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 398 и 798 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 399 и 799 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 400 и 800 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 401 и 801 соответственно;
- 10 (o) SEQ ID NO: 402 и 802 соответственно; и
- (p) SEQ ID NO: 403 и 803 соответственно.

[0042] В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 393, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 793. В

15 некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 388, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 788. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 389, при этом антисмысловая цепь

20 содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 789. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 390, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 790. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную

25 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 391, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 791. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 392, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 792. В

30 некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 394, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 794. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 395, при этом антисмысловая цепь

содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 795. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 396, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 796. В
5 некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 397, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 797. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 398, при этом антисмысловая цепь
10 содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 798. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 799. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную
15 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 800. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 801. В
20 некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 802. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403, при этом антисмысловая цепь
25 содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 803.

[0043] В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, необязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH.

[0044] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено
30 применение олигонуклеотида для RNAi или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, при производстве лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*, необязательно для лечения кардиометаболического заболевания, необязательно атеросклероза, дислипидемии, NAFLD и NASH.

[0045] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено

применение олигонуклеотида для RNAi или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, для применения или подходящих для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*, необязательно для лечения кардиометаболического заболевания, необязательно атеросклероз, дислипидемии, NAFLD и NASH.

[0046] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий олигонуклеотид для RNAi, описанный в данном документе, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*.

[0047] В любом из предшествующих или связанных вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, необязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0048] На **фиг. 1-4** представлены графики, изображающие процент (%) мРНК *LPA* в клетках HEK293-*LPA*, трансфицированных указанными DsiRNA, по отношению к % мРНК *LPA* клеток, обработанных имитационным контролем.

[0049] На **фиг. 5** представлен график, изображающий процент (%) мРНК *LPA* в клетках HepG2-*LPA*, трансфицированных указанными DsiRNA, по отношению к % мРНК *LPA* клеток, обработанных имитационным контролем.

[0050] На **фиг. 6-7** представлены графики, изображающие процент (%) мРНК *LPA* в клетках HEK293-*LPA*, трансфицированных указанными DsiRNA, по отношению к % мРНК *LPA* клеток, обработанных имитационным контролем.

[0051] На **фиг. 8-9** представлены графики, изображающие процент (%) мРНК *LPA* в образцах печени мышей, получавших указанные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, по сравнению с мышами, получавшими фосфатно-солевой буфер (PBS).

[0052] На **фиг. 10** представлена схема, изображающая структуру и модели химической модификации общих конъюгированных с N-ацетилгалактозамином (GalNAc) олигонуклеотидов *LPA*.

[0053] На **фиг. 11A-11C** представлены графики, изображающие процент (%) мРНК *LPA* в образцах печени от отличных от человека приматов (NHP), обработанных указанными GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *LPA*, по сравнению с NHP,

обработанными PBS, в день 28 (фиг. 11А), день 56 (фиг. 11В) и день 84 (фиг. 11С) после обработки.

[0054] На фиг. 11D представлен график, изображающий процент (%) мРНК PLG в образцах печени из NHP, обработанных указанными GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами LPA, по сравнению с NHP, обработанными PBS, в день 28.

[0055] На фиг. 12 представлен график, изображающий средний процент (%) белка аро(а) в сыворотке крови у NHP, обработанных указанными GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами LPA, по сравнению с NHP, обработанными PBS, с течением времени.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 I. Определения

[0056] В контексте данного документа термин «около» применительно к одному или нескольким значениям, представляющим интерес, относится к значению, которое аналогично указанному эталонному значению. В определенных вариантах осуществления термин «около» относится к диапазону значений, которые попадают в пределы 25 %, 20 %, 15 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее в любую сторону (больше или меньше) от установленного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышало бы 100 % от возможного значения).

[0057] Используемые в данном документе термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и т.п. относятся к введению вещества (например, олигонуклеотида) субъекту с помощью способа, который является фармакологически пригодным (например, для лечения состояния у субъекта).

[0058] Используемый в данном документе термин «аполипопротеин(а)» и в виде сокращения «аро(а)» относится к полипептиду аполипопротеина(а), который является членом класса полипептидов аполипопротеинов, которые связывают липиды с образованием липопротеинов. Аро(а) представляет собой полиморфный гликопротеин, кодируемый геном *LPA* у человека. мРНК *LPA* и полипептид аро(а) экспрессируются преимущественно в печени. Липопротеин(а) (сокращенно Lp(a)) представляет собой класс липопротеинов, образующихся в печени, и содержит одну копию аполипопротеина (аро) В-30 100 (Аро-В100), ковалентно связанную с аро(а). У человека аро(а) включает по меньшей мере 10 подтипов повторов KIV, состоящих из 1 копии каждого из KIV₁, нескольких копий KIV₂ и по 1 копии каждого из KIV₃-KIV₁₀, KV и неактивного протеаза-подобного домена. Присутствие аро(а) отличает Lp(a) от всех других классов липопротеинов (Marcovina et al., (1995) Clin Chem. 41(2):246-55). Для целей настоящего описания «аполипопротеин(а)» или

«аро(а)» относится к полипептиду аро(а) любого позвоночного или млекопитающего, включая без ограничения человека, мышь, примата, обезьяну, крупный рогатый скот, курицу, грызуна, крысу, свинью, овцу и морскую свинку. «Аро(а)» также относится к фрагментам и вариантам нативного аро(а), которые сохраняют по меньшей мере одну
5 активность нативного аро(а) *in vivo* или *in vitro*. Аро(а) включает полноразмерные непроцессированные формы-предшественники Аро(а), а также зрелые формы, полученные в результате посттрансляционного процессинга. Иллюстративная последовательность транскрипта мРНК *LPA* человека общедоступна (номер доступа в GenBank NM_005577.3) и раскрыта в данном документе (SEQ ID NO: 1). Иллюстративная последовательность
10 мРНК *LPA* яванского макака общедоступна (номер доступа в GenBank XM_015448517.1) и раскрыта в данном документе (SEQ ID NO: 2).

[0059] Используемый в данном документе термин «рецептор асиалогликопротеина» или «ASGPR» относится к двусоставному лектину С-типа, образованному основной субъединицей 48 кДа (ASGPR-1) и минорной субъединицей 40 кДа (ASGPR-2). ASGPR
15 преимущественно экспрессируется на синусоидальной поверхности клеток гепатоцитов и играет важную роль в связывании, интернализации и последующем удалении циркулирующих гликопротеинов, содержащих концевые остатки галактозы или GalNAc (асиалогликопротеины).

[0060] Используемый в данном документе термин «ослаблять», «осуществление
20 ослабления», «ослабление» и т.п. относится к уменьшению или эффективному прекращению. В качестве неограничивающего примера, одно или несколько из способов лечения в данном документе могут уменьшать или эффективно останавливать начало или прогрессирование кардиометаболических заболеваний, включая атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH, у субъекта. Это ослабление может быть
25 продемонстрировано, например, снижением одного или нескольких аспектов (например, симптомов, тканевых характеристик и клеточной, воспалительной или иммунологической активности и т.д.) кардиометаболических заболеваний, включая атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH, без выявляемого прогрессирования (ухудшения) одного или нескольких аспектов кардиометаболических заболеваний, включая атеросклероз,
30 дислипидемию, NAFLD и NASH, или отсутствием обнаруживаемых аспектов кардиометаболических заболеваний, включая атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH, у субъекта, когда их можно было бы ожидать в противном случае.

[0061] Используемый в данном документе термин «комплементарный» относится к структурной взаимосвязи между нуклеотидами (*например*, двумя нуклеотидами на
35 противоположных нуклеиновых кислотах или на противоположных областях одной цепи

нуклеиновой кислоты), которая позволяет нуклеотидам образовывать пары оснований друг с другом. Например, пуриновый нуклеотид одной нуклеиновой кислоты, комплементарный пиримидиновому нуклеотиду противоположной нуклеиновой кислоты, может образовывать пары оснований вместе, образуя водородные связи друг с другом. В некоторых вариантах осуществления комплементарные нуклеотиды могут образовывать пары оснований по методу Уотсона-Крика или любым другим способом, который позволяет образовывать стабильные дуплексы. В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты могут иметь области из множества нуклеотидов, которые комплементарны друг другу с образованием областей комплементарности, как описано в данном документе.

[0062] Используемый в данном документе термин «дезоксирибонуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему водород вместо гидроксила в 2'-положении его пентозного сахара по сравнению с рибонуклеотидом. Модифицированный дезоксирибонуклеотид представляет собой дезоксирибонуклеотид, имеющий одну или несколько модификаций или замен атомов, отличных от положения 2', включая модификации или замены сахара, фосфатной группы или основания.

[0063] Используемый в данном документе термин «двухцепочечный олигонуклеотид» или «ds олигонуклеотид» относится к олигонуклеотиду, который находится по существу в дуплексной форме. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексной области (областей) ds олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов ковалентно разделенных цепей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексной области (областей) ds олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов цепей нуклеиновой кислоты, которые ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексной области (областей) ds олигонуклеотида образовано из одной цепи нуклеиновой кислоты, которая свернута (например, посредством шпильки) для обеспечения комплементарных антипараллельных последовательностей нуклеотидов, которые соединяются вместе. В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид содержит две ковалентно разделенные цепи нуклеиновой кислоты, которые полностью дуплексированы друг с другом. Однако в некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид включает две ковалентно разделенные цепи нуклеиновой кислоты, которые частично дуплексированы, например, имеют липкие концы на одном или обоих концах. В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид содержит антипараллельные последовательности нуклеотидов, которые

частично комплементарны и, таким образом, могут иметь одно или несколько несовпадений, которые могут включать внутренние несовпадения или концевые несовпадения.

5 **[0064]** Используемый в данном документе термин «дуплекс», применительно к нуклеиновым кислотам (*например*, олигонуклеотидам), относится к структуре, образованной посредством комплементарного спаривания оснований двух антипараллельных последовательностей нуклеотидов.

10 **[0065]** Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» относится к нетерапевтическому средству, которое может быть включено в фармацевтическую композицию, например, для обеспечения или достижения необходимой консистенции или стабилизирующего эффекта.

15 **[0066]** Используемый в данном документе термин «гепатоцит» или «гепатоциты» относится к клеткам паренхиматозных тканей печени. Эти клетки составляют до около 70-85% массы печени и продуцируют сывороточный альбумин, FBN и протромбиновую группу факторов свертывания крови (за исключением факторов 3 и 4). Маркеры клеток линии гепатоцитов могут включать без ограничения: транстиретин (Ttr), глутамин синтетазу (Glul), ядерный фактор гепатоцитов 1a (Hnf1a) и ядерный фактор гепатоцитов 4a (Hnf4a). Маркеры зрелых гепатоцитов могут включать без ограничения: цитохром P450 (Cyp3a11), фумарилацетоацетатгидролазу (Fah), глюкозо-6-фосфат (G6p), альбумин (Alb) и
20 OC2-2F8. См., например, Huch *et al.* (2013) *Nature* 494:247-250.

[0067] Используемый в данном документе термин «гепатотоксическое средство» относится к химическому соединению, вирусу или другому веществу, которое само является токсичным для печени или может быть переработано с образованием метаболита, который является токсичным для печени. Гепатотоксические средства могут включать без
25 ограничения четыреххлористый углерод (CCl₄), ацетаминофен (парацетамол), винилхлорид, мышьяк, хлороформ, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (такие как аспирин и фенилбутазон).

[0068] В контексте данного документа термин «лабильный линкер» означает линкер, который может быть расщеплен (например, под действием кислого pH). «Довольно стабильный линкер» относится к линкеру, который не может быть расщеплен.
30

[0069] Используемый в данном документе термин «воспаление печени» или «гепатит» относится к физическому состоянию, при котором печень становится отекающей, дисфункциональной и/или болезненной, особенно в результате травмы или инфекции, что может быть вызвано воздействием гепатотоксического средства. Симптомы могут
35 включать желтуху (пожелтение кожи или глаз), усталость, слабость, тошноту, рвоту,

снижение аппетита и потерю веса. Воспаление печени, если его не лечить, может перейти в фиброз, цирроз, печеночную недостаточность или рак печени.

5 **[0070]** Используемый в данном документе термин «печеночный фиброз» или «фиброз печени» означает чрезмерное накопление в печени белков внеклеточного матрикса, которые могут включать коллагены (I, III и IV), FBN, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеогликаны в результате воспаления и гибели клеток печени. Фиброз печени, если его не лечить, может перейти в цирроз, печеночную недостаточность или рак печени.

10 **[0071]** Используемый в данном документе термин «петля» относится к неспаренной области нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотида), фланкированной двумя антипараллельными областями нуклеиновой кислоты, которые в достаточной степени комплементарны друг другу, так что в соответствующих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере в клетках) две антипараллельные области, фланкирующие неспаренную область, гибридизуются с образованием дуплекса (называемого «стеблем»).

15 **[0072]** Используемый в данном документе термин «модифицированная межнуклеотидная связь» относится к межнуклеотидной связи, имеющей одну или несколько химических модификаций по сравнению с эталонной межнуклеотидной связью, содержащей фосфодиэфирную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой не встречающуюся в природе связь. Обычно
20 модифицированная межнуклеотидная связь придает одно или несколько требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированная межнуклеотидная связь. Например, модифицированный нуклеотид может улучшить термическую стабильность, устойчивость к разложению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биоактивность, снижение иммуногенности и *т. д.*

25 **[0073]** Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему одну или несколько химических модификаций по сравнению с соответствующим контрольным нуклеотидом, выбранным из: аденинового рибонуклеотида, гуанинового рибонуклеотида, цитозинового рибонуклеотида, урацилового рибонуклеотида, аденинового дезоксирибонуклеотида, гуанинового
30 дезоксирибонуклеотида, цитозинового дезоксирибонуклеотида и тимидинового дезоксирибонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой не встречающийся в природе нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид имеет одну или несколько химических модификаций в своем сахаре, азотистом основании и/или фосфатной группе. В
35 некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид имеет один или

несколько химических фрагментов, конъюгированных с соответствующим эталонным нуклеотидом. Обычно модифицированный нуклеотид придает одно или несколько требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует этот модифицированный нуклеотид. Например, модифицированный нуклеотид может улучшить термическую стабильность, устойчивость к разложению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биоактивность, снижение иммуногенности и *т. д.*

[0074] Используемый в данном документе термин «структура тетрапетли с разрывами» относится к структуре олигонуклеотида для RNAi, который характеризуется отдельными смысловой (сопровождающей) и антисмысловой (направляющей) цепями, при этом смысловая цепь имеет область, комплементарную антисмысловой цепи, и при этом по меньшей мере одна из цепей, как правило, смысловая цепь, имеет тетрапетлю, выполненную с возможностью стабилизации соседней области стебля, образованной в пределах по меньшей мере одной цепи.

[0075] Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид» относится к короткой нуклеиновой кислоте, *например*, длиной менее чем около 100 нуклеотидов. Олигонуклеотид может быть одноцепочечным (ss) или ds. Олигонуклеотид может иметь или не иметь дуплексные области. В качестве неограничивающих примеров олигонуклеотид может представлять собой без ограничения малую интерферирующую РНК (siRNA), микроРНК (miRNA), короткую шпилечную РНК (shRNA), дайсер-субстратную интерферирующую РНК (dsiRNA), антисмысловой олигонуклеотид, короткую siRNA или ss siRNA. В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид RNAi.

[0076] Используемый в данном документе термин «липкий конец» относится к концевым нуклеотидам, не образующим пары оснований, возникающим из одной цепи или области, выходящей за пределы конца комплементарной цепи, с которой одна цепь или область образует дуплекс. В некоторых вариантах осуществления липкий конец включает один или несколько неспаренных нуклеотидов, отходящих от дуплексной области на 5'-конце или 3'-конце двухцепочечного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления липкий конец представляет собой 3'- или 5'-выступ на антисмысловой цепи или смысловой цепи ds олигонуклеотида.

[0077] Используемый в данном документе термин «фосфатный аналог» относится к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы. В некоторых вариантах осуществления фосфатный аналог расположен на 5'-концевом нуклеотиде олигонуклеотида вместо 5'-фосфата, который часто подвержен ферментативному удалению. В некоторых вариантах осуществления 5'-

фосфатный аналог содержит устойчивую связь к фосфатазе. Примеры фосфатных аналогов включают без ограничения 5'-фосфонаты, такие как 5'-метиленфосфонат (5'-MP) и 5'-(Е)-винилфосфонат (5'-VP). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет фосфатный аналог в 4'-углеродном положении сахара (называемый «4'-фосфатным аналогом») на 5'-концевом нуклеотиде. Примером 4'-фосфатного аналога является оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (*например*, с его 4'-углеродом) или его аналогом. См., например, предварительные заявки на патент США №№ 62/383207 (подана 2 сентября 2016 года) и 62/393401 (подана 12 сентября 2016 года). Для 5'-конца олигонуклеотидов были разработаны другие модификации (*см.*, *например*, Intl. заявка на патент № WO 2011/133871; патент США № 8 927 513; и Prakash *et al.* (2015) *Nucleic Acids Res.* 43:2993-3011).

[0078] Используемый в данном документе термин «сниженная экспрессия» гена (*например*, *LPA*) означает снижение количества или уровня транскрипта РНК (*например*, мРНК *LPA*) или белка, кодируемого геном, и/или снижение количества или уровня активности гена в клетке, популяции клеток, образце или субъекте по сравнению с соответствующим эталоном (*например*, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом). *Например*, процесс контактирования клетки с олигонуклеотидом по настоящему изобретению (*например*, олигонуклеотидом, содержащим антисмысловую цепь, имеющую нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности, содержащей мРНК *LPA*), может привести к снижению количества или уровня мРНК *LPA*, белка аро(а) и/или активности аро(а) (*например*, в результате инактивации и/или расщеплении мРНК *LPA* посредством пути RNAi) по сравнению с клеткой, которую не обрабатывали ds олигонуклеотидом. Аналогичным образом и, как используется в данном документе, термин «снижение экспрессии» относится к действию, которое приводит к снижению экспрессии гена (*например*, *LPA*). Используемый в данном документе термин «снижение экспрессии *LPA*» относится к снижению количества или уровня мРНК *LPA*, белка аро(а) и/или активности аро(а) в клетке, популяции клеток, образце или субъекте по сравнению с соответствующим эталоном (*например*, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом).

[0079] Используемый в данном документе термин «область комплементарности» относится к последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты (*например*, ds олигонуклеотида), которая в достаточной степени комплементарна антипараллельной последовательности нуклеотидов для обеспечения гибридизации между двумя последовательностями нуклеотидов в соответствующих условиях гибридизации (*например*, в фосфатном буфере, в клетке и *т.д.*). В некоторых вариантах осуществления

олигонуклеотид включает нацеливающую последовательность, имеющую область, комплементарную последовательности-мишени мРНК.

5 **[0080]** Используемый в данном документе термин «рибонуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему рибозу в качестве пентозного сахара, который содержит гидроксильную группу в своем 2'-положении. Модифицированный рибонуклеотид представляет собой рибонуклеотид, имеющий одну или несколько модификаций или замен атомов, отличных от положения 2', включая модификации или замены в рибозе, фосфатной группе или основании.

10 **[0081]** Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид для RNAi» относится либо к (a) ds олигонуклеотиду, имеющему смысловую цепь (сопровождающую) и антисмысловую цепь (направляющую), в котором антисмысловая цепь или часть антисмысловой цепи используется эндонуклеазой Argonaute 2 (Ago2) при расщеплении мРНК-мишени (например, мРНК *LPA*), или (b) ss олигонуклеотиду, имеющим одну антисмысловую цепь, при этом эта антисмысловая цепь (или часть этой антисмысловой
15 цепи) используется эндонуклеазой Ago2 при расщеплении мРНК-мишени (например, мРНК *LPA*).

[0082] Используемый в данном документе термин «цепь» относится к одной непрерывной последовательности нуклеотидов, связанных вместе межнуклеотидными связями (например, фосфодиэфирные связи, фосфоротиоатные связи). В некоторых вариантах
20 осуществления цепь имеет два свободных конца, *например* 5'-конец и 3'-конец.

[0083] Используемый в данном документе термин «субъект» означает любое млекопитающее, включая мышей, кроликов и людей. В одном варианте осуществления субъектом является человек или НРП. Более того, термины «индивидуум» или «пациент» могут использоваться как синонимы термина «субъект».

25 **[0084]** Используемый в данном документе термин «синтетический» относится к нуклеиновой кислоте или другой молекуле, которая синтезируется искусственно (например, с помощью машины (например, твердотельный синтезатор нуклеиновых кислот)) или которая иным образом не является производной от природного источника (например, клетки или организма), который обычно продуцирует молекулу.

30 **[0085]** Используемый в данном документе термин «нацеливающийся лиганд» относится к молекуле (например, углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид), которая избирательно связывается с родственной молекулой (например, рецептором) ткани или клетки, представляющих интерес, и которая конъюгируется с другим веществом с целью нацеливания другого вещества на ткань или клетку, которые представляют интерес.
35 Например, в некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд может быть

конъюгирован с олигонуклеотидом с целью нацеливания олигонуклеотида на конкретную ткань или клетку, которые представляют интерес. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд избирательно связывается с рецептором клеточной поверхности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд при конъюгировании с олигонуклеотидом способствует доставке олигонуклеотида в конкретную клетку посредством селективного связывания с рецептором, экспрессируемым на поверхности клетки, и эндосомной интернализации клеткой комплекса, содержащего олигонуклеотид, нацеливающий лиганд и рецептор. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд конъюгирован с олигонуклеотидом *посредством* линкера, который расщепляется после или во время клеточной интернализации, так что олигонуклеотид высвобождается из нацеливающего лиганда в клетке.

[0086] Используемый в данном документе термин «тетрапетля» относится к петле, которая увеличивает стабильность смежного дуплекса, образованного гибридизацией фланкирующих последовательностей нуклеотидов. Повышение стабильности обнаруживается как повышение температуры плавления (T_m) смежного дуплекса стебля, которая выше, чем T_m смежного дуплекса стебля, ожидаемая средняя температура от набора петель сопоставимой длины, состоящих из случайно выбранных последовательностей нуклеотидов. Например, тетрапетля может обеспечивать T_m по меньшей мере около 50 °C, по меньшей мере около 55 °C, по меньшей мере около 56 °C, по меньшей мере около 58 °C, по меньшей мере около 60 °C, по меньшей мере около 65 °C или по меньшей мере около 75 °C в 10 mM NaHPO₄ к шпильке, содержащей дуплекс длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п.о.). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля может стабилизировать bp в смежном дуплексе стебля за счет стэкинг-взаимодействий. Кроме того, взаимодействия между нуклеотидами в тетрапетле включают без ограничения спаривание оснований не по Ватсону-Крику, стэкинг-взаимодействия, водородные связи и контактные взаимодействия (Cheong *et al.* (1990) NATURE 346:680-82; Heus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит или состоит из 3-6 нуклеотидов, обычно из 4-5 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления тетрапетля содержит или состоит из 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов, которые могут быть или могут не быть модифицированы (например, которые могут быть или могут не быть конъюгированы с нацеливающимся фрагментом). В одном варианте осуществления тетрапетля состоит из 4 нуклеотидов. В тетрапетле может применяться любой нуклеотид, а также могут применяться стандартные символы IUPAC-IUB для таких нуклеотидов, как описано в публикации Cornish-Bowden, (1985) *Nucleic Acids Res.* 13:3021-3030. Например, буква «N» может применяться для обозначения того, что любое основание может находиться в этом

положении, буква «R» может применяться, чтобы продемонстрировать, что А (аденин) или G (гуанин) могут находиться в этом положении, и «B» может применяться, чтобы продемонстрировать, что С (цитозин), G (гуанин) Т (тимин) или U (урацил) могут находиться в этом положении. Примеры тетрапетель включают семейство тетрапетель UNCG (например, UUCG), семейство тетрапетель GNRA (например, GAAA) и тетрапетлю CUUG (Woese *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8467-8471; Antao *et al.* (1991) *Nucleic Acids Res.* 19:5901-5905). Примеры тетрапетель ДНК включают семейство тетрапетель d(GNNA) (например, d(GTTA)), семейство тетрапетель d(GNRA), семейство тетрапетель d(GNAB), семейство тетрапетель d(CNNG) и семейство тетрапетель d(TNCG) (например, d(TTCG)). См., например, Nakano *et al.* (2002) *Biochem.* 41:4281-14292; Shinji *et al.* (2000) *Nippon Kagakkai Koen Yokoshu* 78:731. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержится в структуре тетрапетли с разрывом.

[0087] Используемый в данном документе термин «лечить» или «осуществление лечения» относится к оказанию помощи субъекту, который в этом нуждается, например, посредством введения терапевтического агента (например, олигонуклеотида, описанного в данном документе) субъекту в целях улучшения здоровья и/или самочувствия субъекта в отношении существующего патологического состояния (например, заболевания, нарушения) или для предупреждения или уменьшения вероятности возникновения патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение частоты или тяжести по меньшей мере одного признака, симптома или способствующего фактора патологического состояния (например, заболевания, нарушения), испытываемого субъектом.

II. Олигонуклеотидные ингибиторы экспрессии *LPA*

[0088] В настоящем изобретении представлены, в частности, олигонуклеотиды, ингибирующие экспрессию *LPA*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, ингибирующий экспрессию *LPA*, нацелен на мРНК *LPA*.

i. Последовательности-мишени *LPA*

[0089] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид нацелен на последовательность-мишень, включающую мРНК *LPA*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть, фрагмент или цепь (например, антисмысловая нить или направляющая нить ds олигонуклеотида) связывается или отжигается с последовательностью-мишенью, включающей мРНК *LPA*, за счет чего подавляется экспрессия *LPA*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид нацелен на последовательность-мишень *LPA* с целью ингибирования экспрессии *LPA* in

vivo. В некоторых вариантах осуществления количество или степень ингибирования экспрессии *LPA* олигонуклеотидом, нацеленным на последовательность-мишень *LPA*, коррелирует с активностью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления количество или степень ингибирования экспрессии *LPA* последовательности-мишени *LPA*, коррелирует с количеством или степенью терапевтического эффекта у субъекта или пациента, имеющего заболевание, нарушение или патологическое состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, подвергаемого лечению.

[0090] Путем исследования и анализа нуклеотидной последовательности мРНК *LPA*, кодирующих аро(а), включая мРНК множества различных видов (например, человека, яванского макака и макака-резус; см., например, **пример 1**), а также в результате тестирования *in vitro* и *in vivo* (см., например, **пример 2** и **пример 3**), было обнаружено, что некоторые нуклеотидные последовательности мРНК *LPA* в большей степени, чем другие, поддаются ингибированию экспрессии *LPA* на основе олигонуклеотидов и, таким образом, могут использоваться в качестве последовательностей-мишеней для олигонуклеотидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь олигонуклеотида (например, ds олигонуклеотида), описанного в данном документе (например, в **таблице 5**), содержит последовательность-мишень *LPA*. В некоторых вариантах осуществления часть или область смысловой цепи ds олигонуклеотида, описанного в данном документе (например, в **таблице 5**), содержит последовательность-мишень *LPA*. В некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень *LPA* содержит любое из SEQ ID No: 4-387 или состоит из него.

ii. Последовательности, нацеливающиеся на *LPA*

[0091] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют области, комплементарные мРНК *LPA* (например, в пределах последовательности-мишени мРНК *LPA*) для нацеливания на мРНК *LPA* в клетках и ингибирования экспрессии *LPA*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат последовательность, нацеливающуюся на *LPA* (например, антисмысловую цепь или направляющую цепь ds олигонуклеотида), имеющую область комплементарности, которая связывается или отжигается с последовательностью-мишенью *LPA* путем комплементарного (по Уотсону-Крику) спаривания оснований. Нацеливающаяся последовательность или область комплементарности, как правило, имеет подходящую длину и содержание оснований, чтобы сделать возможным связывание или отжиг олигонуклеотида (или его цепи) с мРНК *LPA* в целях ингибирования ее экспрессии. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающейся последовательности или области комплементарности составляет по меньшей мере около 12, по меньшей мере около

любой из SEQ ID NO: 4-387.

[0093] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей мРНК *LPA*, при этом длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет от около 12 до около 30 нуклеотидов (например, от 12 до 30, от 12 до 28, от 12 до 26, от 12 до 24, от 12 до 20, от 12 до 18, от 12 до 16, от 14 до 22, от 16 до 20, от 18 до 20 или от 18 до 19 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей мРНК *LPA*, при этом длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей мРНК *LPA*, при этом длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей мРНК *LPA*, при этом длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, любой из SEQ ID NO:4-387, при этом необязательно длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов.

[0094] В некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень или область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, представленной в любой из SEQ ID NO: 4-387, охватывает всю длину антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, представленной в любой из SEQ ID NO: 4-387, охватывает часть всей длины антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи ds олигонуклеотида), которая по меньшей мере

частично (например, полностью) комплементарна непрерывной области нуклеотидов, охватывающей нуклеотиды 1-20 последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 4-387.

[0095] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую одну или несколько несовпадений пар оснований (п.о.) с соответствующей последовательностью-мишенью *LPA*. В некоторых вариантах осуществления нацеливающаяся последовательность или область комплементарности может иметь до около 1, до около 2, до около 3, до около 4, до около 5 и *т.д.* несовпадений с соответствующей последовательностью-мишенью *LPA* при условии сохранения способности нацеливающейся последовательности или области комплементарности связываться или отжигать с мРНК *LPA* в соответствующих условиях гибридизации и/или способности олигонуклеотида уменьшать или ингибировать экспрессию *LPA*. Альтернативно в некоторых вариантах осуществления нацеливающаяся последовательность или область комплементарности содержит не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 несовпадений с соответствующей последовательностью-мишенью *LPA* при условии сохранения способности нацеливающейся последовательности или области комплементарности связываться или отжигать с мРНК *LPA* в соответствующих условиях гибридизации и/или способности олигонуклеотида уменьшать или ингибировать экспрессию *LPA*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую 1 несовпадение с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую 2 несовпадения с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую 3 несовпадения с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую 4 несовпадения с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности, имеющую 5 несовпадений с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающуюся последовательность или область комплементарности более чем с одним несовпадением (например, 2, 3, 4, 5 или более несовпадений) с соответствующей

последовательностью-мишенью, при этом по меньшей мере 2 (например, все) из несовпадений расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более несовпадений подряд), или при этом несовпадения перемежаются по всей нацеливаемой последовательности или области комплементарности в любом положении. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливаемую последовательность или область комплементарности более чем с одним несовпадением (например, 2, 3, 4, 5 или более несовпадений) с соответствующей последовательностью-мишенью, при этом по меньшей мере 2 (например, все) из несовпадений расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более несовпадений подряд), или при этом одна или несколько несовпадающих пар оснований расположены между несовпадениями, или их комбинацию.

iii. Типы олигонуклеотидов

[0096] Различные типы и/или структуры олигонуклеотидов применимы для нацеливания на мРНК *LPA* в способах, описанных в данном документе, включая без ограничения олигонуклеотиды для RNAi, антисмысловые олигонуклеотиды, miРНК и т.д. Любой из типов олигонуклеотидов, описанных в данном документе или в других местах, предполагается применять в качестве каркасной области для включения в него последовательности мРНК, нацеливаемой на *LPA*, в целях ингибирования экспрессии *LPA*.

[0097] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, ингибируют экспрессию *LPA* путем взаимодействия с путями РНК-интерференции (RNAi), расположенными выше или ниже от включения фермента Dicer. Например, были разработаны олигонуклеотиды для RNAi, каждая цепь которых имеет размер около 19-25 нуклеотидов с по меньшей мере одним 3' липким концом от 1 до 5 нуклеотидов (см., например, патент США № 8372968). Также были разработаны более длинные олигонуклеотиды, которые процессируются посредством фермента Dicer для создания активных продуктов RNAi (см., например, патент США № 8883996). В ходе дальнейшей работы были получены удлиненные ds олигонуклеотиды, в которых по меньшей мере один конец по меньшей мере одной цепи удлинен за пределы нацеливаемой области дуплекса, включая структуры, в которых одна из цепей включает термодинамически стабилизированную тетрапетлевою структуру (см., например, патенты США №№ 8513207 и 8927705, а также международную публикацию заявки на патент № WO 2010/033225). Такие структуры могут включать ss-удлинения (с одной или обеих сторон молекулы), а также ds-удлинения.

[0098] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, взаимодействуют с путем RNAi ниже от включения фермента Dicer (например,

расщепление Dicer). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет липкий конец (например, длиной 1, 2 или 3 нуклеотида) на 3' конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, siRNA) содержит направляющую цепь из 21 нуклеотида, которая является антисмысловой по отношению к мРНК-мишени (например, мРНК *LPA*) и комплементарную сопровождающую цепь, при этом обе цепи отжигаются с образованием дуплекса из 19 п.н. и липких концов из 2 нуклеотидов на одном или обоих 3' концах. Также рассматриваются более длинные конструкции олигонуклеотидов, включая олигонуклеотиды, имеющие направляющую цепь из 23 нуклеотидов и сопровождающую цепь из 21 нуклеотида, где имеется тупой конец на правой стороне молекулы (3' конец сопровождающей цепи/5' конец направляющей цепи) и двухнуклеотидную 3' направляющую цепь, липкую с левой стороны молекулы (5' конец сопровождающей цепи/3' конец направляющей цепи). В таких молекулах имеется дуплексная область длиной 21 п.о. См., например, патенты США № 9012138; 9012621 и 9193753.

15 **[0099]** В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат смысловую и антисмысловую цепи, длина каждой из которых составляет от около 17 до 26 (например, от 17 до 26, от 20 до 25 или от 21 до 23) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, длина каждой из которых составляет около 19-22 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая цепи имеют одинаковую длину. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую и антисмысловую цепи, так что имеется 3' липкий конец либо на смысловой, либо на антисмысловой цепи, либо как на смысловой, так и на антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления для олигонуклеотидов, 25 которые имеют смысловую и антисмысловую цепи, длина которых находится в диапазоне около 21-23 нуклеотидов, 3' липкий конец на смысловой, антисмысловой, либо как смысловой, так и антисмысловой цепях составляет 1 или 2 нуклеотида в длину. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет направляющую цепь из 22 нуклеотидов и сопровождающую цепь из 20 нуклеотидов, где имеется тупой конец на 30 правой стороне молекулы (3' конец сопровождающей цепи/5' конец направляющей цепи) и 3' направляющую цепь из 2 нуклеотидов, липкую с левой стороны молекулы (5' конец сопровождающей цепи/3' конец направляющей цепи). В таких молекулах имеется дуплексная область длиной 20 п.о.

[0100] Другие конструкции олигонуклеотидов для применения с композициями и способами, описанными в данном документе, включают: 16-мерные siRNA (см., например,

NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), shRNA (например, имеющий стебли из 19 п.о. или короче; см., например, Moore *et al.* (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:141-58), siRNA с тупыми концами (например, длиной 19 п.р.; см., например, Kraunack & Baker (2006) RNA 12:163-76), асимметричные siRNA (aiRNA; см., например, Sun *et al.* (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-82), асимметричную более короткую дуплексную siRNA (см., например, Chang *et al.* (2009) MOL. THER. 17:725-32), разветвленные siRNA (см., например, Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-198), ss siRNA (Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063), гантелеобразные кольцевые siRNA (см., например, Abe *et al.* (2007) J. AM. CHEM. SOC. 129:15108-09), и малую внутренне сегментированную интерферирующую РНК (siRNA; см., например, Bramsen *et al.* (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97). Другими неограничивающими примерами олигонуклеотидных структур, которые можно применять в некоторых вариантах осуществления для снижения или ингибирования экспрессии *LPA*, являются микроРНК (miRNA), короткая шпилечная РНК (shRNA) и короткая siRNA (см., например, Hamilton *et al.* (2002) EMBO J. 21:4671-79; см. также публикацию заявки на патент США № 2009/0099115).

[0101] Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для снижения или ингибирования экспрессии *LPA*, описанного в данном документе, является одноцепочечным (ss). Такие структуры могут включать без ограничения ss молекулы для RNAi. Недавние исследования продемонстрировали активность ss молекул для RNAi (см., например, Matsui *et al.* (2016) Mol. Ther. 24:946-955). Однако в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды (ASO). Антисмысловой олигонуклеотид представляет собой ss олигонуклеотид, который имеет последовательность азотистых оснований, которая при записи или изображении в направлении от 5' к 3' содержит обратный комплемент сегмента-мишени конкретной нуклеиновой кислоты, и соответствующим образом модифицирована (например, в виде гэпмера), для индукции опосредованного РНКазой N расщепления РНК-мишени в клетках или (например, в виде миксмера) для ингибирования трансляции мРНК-мишени в клетках. ASO для применения в данном документе могут быть модифицированы любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, например, как описано в патенте США № 9567587 (включая, например, длину, сахарные остатки азотистого основания (пиримидин, пурин) и изменения гетероциклической части азотистого основания). Кроме того, ASO десятилетиями применяли для снижения экспрессии определенных генов-мишеней (см., например, Bennett *et al.* (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105).

iv. Двухцепочечные олигонуклеотиды

[0102] В настоящем изобретении представлены двухцепочечные (ds) олигонуклеотиды для нацеливания на мРНК *LPA* и ингибирования экспрессии *LPA* (например, посредством пути RNAi), содержащие смысловую цепь (также называемую в данном документе сопровождающей цепью) и антисмысловую цепь (также называемую в данном документе направляющей цепью). В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь представляют собой отдельные цепи и не связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь ковалентно связаны.

[0103] В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь имеет первую область (R1) и вторую область (R2), при этом R2 содержит первую подобласть (S1), тетрапетлю (L) или трипетлю (triL) и вторую подобласть (S2), при этом L или triL расположены между S1 и S2, и при этом S1 и S2 образуют второй дуплекс (D2). D2 может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет около 1-6 п.о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5 или 4-5 п.о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 п.о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 6 п.о.

[0104] В некоторых вариантах осуществления R1 смысловой цепи и антисмысловая цепь образуют первый дуплекс (D1). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет по меньшей мере около 15 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет от 12 до 30 нуклеотидов (например, от 12 до 30, от 12 до 27, от 15 до 22, от 18 до 22, от 18 до 25, от 18 до 27, от 18 до 30 или от 21 до 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет по меньшей мере 12 нуклеотидов (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, не охватывает всю длину смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, охватывает всю длину либо смысловой цепи, либо антисмысловой цепи, либо обеих. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, охватывает всю длину всю длину как смысловой, так и антисмысловой цепи.

[0105] В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид содержит смысловую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 388-403, и антисмысловую цепь, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 788-803, как указано в **таблице 3**. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 393, а антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 793.

[0106] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления последовательности, представленные в перечне последовательностей, могут упоминаться при описании структуры олигонуклеотида (например, ds олигонуклеотида) или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления фактический олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может иметь один или несколько альтернативных нуклеотидов (например, РНК-аналог нуклеотида ДНК или ДНК-аналог нуклеотида РНК), и/или один или несколько модифицированных нуклеотидов, и/или один или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, и/или одну или несколько других модификаций по сравнению с указанной последовательностью, сохраняя при этом по сути такие же или аналогичные комплементарные свойства, что и указанная последовательность.

[0107] В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотид содержит смысловую цепь из 25 нуклеотидов и антисмысловую цепь из 27 нуклеотидов, которые при действии фермента Dicer приводят к образованию антисмысловой цепи, которая включается в зрелый RISC. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь ds олигонуклеотида длиннее 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь ds олигонуклеотида длиннее 25 нуклеотидов (например, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов).

[0108] В некоторых вариантах осуществления ds олигонуклеотиды, описанные в данном документе, имеют один 5' конец, который термодинамически менее стабилен по сравнению с другим 5' концом. В некоторых вариантах осуществления представлен асимметрический ds олигонуклеотид, который содержит тупой конец на 3' конце смысловой цепи и 3' липкий конец на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления длина 3' липкого конца на антисмысловой цепи составляет около 1-8 нуклеотидов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов). Как правило, ds олигонуклеотид для RNAi имеет липкий конец из двух нуклеотидов на 3' конце антисмысловой (направляющей) цепи. Однако возможны и другие липкие концы. В некоторых вариантах осуществления липкий конец представляет собой 3' липкий конец длиной от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, от 2 до 6, от 2 до 5, от 2 до 4, от 2 до 3, от 3 до 6, от 3 до 5, от 3 до 4, от 4 до 6, от 4 до 5, от 5 до 6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов.

Однако, в некоторых вариантах осуществления липкий конец представляет собой 5' липкий конец длиной от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, от 2 до 6, от 2 до 5, от 2 до 4, от 2 до 3, от 3 до 6, от 3 до 5, от 3 до 4, от 4 до 6, от 4 до 5, от 5 до 6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов.

5 **[0109]** В некоторых вариантах осуществления модифицированы два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи комплементарны мРНК-мишени (например, мРНК *LPA*). В некоторых вариантах осуществления два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи не комплементарны мРНК-мишени. В некоторых
10 вариантах осуществления два концевых нуклеотида на каждом 3' конце олигонуклеотида в структуре тетрапетли с разрывом представляют собой GG. Как правило, один или оба из двух концевых нуклеотидов GG на каждом 3' конце ds олигонуклеотида не комплементарны мРНК-мишени.

[0110] В некоторых вариантах осуществления между смысловой и антисмысловой цепью
15 имеется одно или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) несовпадений. Если между смысловой и антисмысловой нитью имеется более одного несовпадения, они могут располагаться последовательно (например, 2, 3 или более в ряд) или перемежаться по всей области комплементарности. В некоторых вариантах осуществления 3' конец смысловой цепи содержит одно или несколько несовпадений. В одном варианте осуществления два
20 несовпадения включаются на 3' конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления несовпадения оснований или дестабилизация сегментов на 3' конце смысловой цепи олигонуклеотида улучшает или повышает эффективность ds олигонуклеотида.

а. Антисмысловые цепи

25 **[0111]** В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид), раскрытый в данном документе для нацеливания на мРНК *LPA* и ингибирования экспрессии *LPA*, содержит антисмысловую цепь, содержащую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 404-803, или состоящую из
30 нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере около 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) непрерывных нуклеотидов последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:
35 404–803, или состоящую из них.

[0112] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид) содержит антисмысловую цепь длиной до около 40 нуклеотидов (например, до 40, до 35, до 30, до 27, до 25, до 21, до 19, до 17 или до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь антисмысловую цепь длиной по меньшей мере около 12 нуклеотидов (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь антисмысловую цепь длиной в диапазоне от около 12 до около 40 (например, от 12 до 40, от 12 до 36, от 12 до 32, от 12 до 28, от 15 до 40, от 15 до 36, от 15 до 32, от 15 до 28, от 17 до 22, от 17 до 25, от 19 до 27, от 19 до 30, от 20 до 40, от 22 до 40, от 25 до 40 или от 32 до 40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь антисмысловую цепь длиной 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 или 40 нуклеотидов.

[0113] В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь олигонуклеотида называется «направляющей цепью». Например, если антисмысловая цепь, которая взаимодействует с РНК-индуцированным «сайленсинговым» комплексом (RISC) и связывается с белком Argonaute, таким как Ago2, или взаимодействует или связывается с одним или несколькими подобными факторами, и непосредственно приводит к сайленсингу гена-мишени, то эта антисмысловая цепь называется направляющей цепью. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь, комплементарная направляющей цепи, называется «сопровождающей цепью».

b. Смысловые цепи

[0114] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид), описанный в данном документе, для нацеливания на мРНК *LPA* и ингибирования экспрессии *LPA*, содержит последовательность смысловой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 4-403, или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет смысловую цепь, которая содержит по меньшей мере около 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) непрерывных нуклеотидов последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 4-403, или состоит из них.

[0115] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид) содержит смысловую цепь (или сопровождающую цепь) длиной до около

40 нуклеотидов (например, до 40, до 36, до 30, до 27, до 25, до 21, до 19, до 17 или до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь смысловую цепь длиной по меньшей мере около 12 нуклеотидов (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 36 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь смысловую цепь длиной в диапазоне от около 12 до около 40 (например, от 12 до 40, от 12 до 36, от 12 до 32, от 12 до 28, от 15 до 40, от 15 до 36, от 15 до 32, от 15 до 28, от 17 до 21, от 17 до 25, от 19 до 27, от 19 до 30, от 20 до 40, от 22 до 40, от 25 до 40 или от 32 до 40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь смысловую цепь длиной 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 или 40 нуклеотидов.

[0116] В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит структуру «стебель-петля» на своем 3' конце. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит структуру «стебель-петля» на своем 5' конце. В некоторых вариантах осуществления стебель представляет собой дуплекс длиной 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 п.о. В некоторых вариантах осуществления структура «стебель-петля» обеспечивает защиту олигонуклеотида от расщепления (например, ферментативного расщепления) и облегчает или улучшает нацеливание и/или доставку в клетку-мишень, ткань-мишень или орган-мишень (например, печень), или и то и другое. Например, в некоторых вариантах осуществления петля структуры «стебель-петля» содержит нуклеотиды, содержащие одну или несколько модификаций, которые облегчают, улучшают или повышают нацеливание на мРНК-мишень (например, мРНК *LPA*), ингибируют экспрессию гена-мишени (например, экспрессию *LPA*) и/или доставку в клетку-мишень, ткань-мишень или орган-мишень (например, печень), или то и другое. В некоторых вариантах осуществления сама структура стебель-петля или модификация (модификации) «стебель-петля» по сути не влияет на присущую олигонуклеотиду активность ингибирования экспрессии генов, но облегчают, улучшают или повышают стабильность (например, обеспечивают защиту от расщепления) и/или доставку олигонуклеотида в клетку-мишень, ткань-мишень или орган-мишень (например, печень). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) структуру «стебель-петля», представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю между S1 и S2 длиной до около 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 4 нуклеотида. На **фиг. 10** изображен

неограничивающий пример такого олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления петля (L) структуры «стебель-петля», имеющей структуру S1-L-S2, описанную выше, представляет собой тетрапетлю (например, в структуре тетрапетли с надрезом). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды доставки и их комбинации.

v. Модификации олигонуклеотидов

a. Модификации сахара

[0117] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар (также называемый в данном документе аналогом сахара) включает модифицированный фрагмент дезоксирибозы или рибозы, в котором, например, одна или несколько модификаций происходят в 2', 3', 4' и/или 5' углеродном положении сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар может также включать неприродные альтернативные углеродные структуры, такие как те, которые присутствуют в заблокированных нуклеиновых кислотах («LNA»; см., например, Koshkin *et al.* (1998) ТЕТРАНЕДОН 54:3607-30), разблокированных нуклеиновых кислотах («UNA»; см., например, Snead *et al.* (2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103) и мостиковых нуклеиновых кислотах («BNA»; см., например, Imanishi & Obika (2002) СЕМ COMMUN. (САМВ) 21:1653-59).

[0118] В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная модификация в сахаре содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация может представлять собой 2'-О-пропаргил, 2'-О-пропиламин, 2'-амино, 2'-этил, 2'-фтор (2'-F), 2'-аминоэтил (EA), 2'-О-метил (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтил (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) или 2'-дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновую кислоту (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2'-F, 2'-ОМе или 2'-МОЕ. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара включает модификацию сахарного кольца, которая может содержать модификацию одного или нескольких атомов углерода сахарного кольца. Например, модификация сахара нуклеотида может включать 2'-кислорода сахара, связанного с 1'-углеродом или 4'-углеродом сахара, или 2'-кислорода, связанного с 1'-углеродом или 4'-углеродом посредством этиленового или метиленового мостика. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит ациклический сахар, в котором отсутствует связь 2'-углерод-3'-углерод. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит тиоловую группу, например, в 4'-положении сахара.

[0119] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном

документе, содержит по меньшей мере около 1 модифицированного нуклеотида (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60 и больше). В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь олигонуклеотида содержит по меньшей мере около 1 модифицированного нуклеотида (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или больше). В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь олигонуклеотида содержит по меньшей мере около 1 модифицированного нуклеотида (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или больше).

[0120] В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды смысловой цепи олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды антисмысловой цепи олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления модифицированы все нуклеотиды олигонуклеотида (т.е. как смысловая, так и антисмысловая цепь). В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию (например, 2'-F или 2'-OMe, 2'-MOE и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновую кислоту). В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию (например, 2'-F или 2'-OMe)

[0121] В настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, имеющие различные паттерны модификации. В некоторых вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат последовательность смысловой цепи, имеющую профиль модификации, указанный в любой из **таблиц 3 и 4** (а также на **фиг. 10**), и антисмысловой цепи, имеющую профиль модификации, указанный в любой из **таблиц 3 и 4** (а также на **фиг. 10**). В некоторых вариантах осуществления для этих олигонуклеотидов одно или несколько положений 8, 9, 10 или 11 смысловой цепи модифицированы группой 2'-F. В других вариантах осуществления для этих олигонуклеотидов сахарный фрагмент в каждом из нуклеотидов в положениях 1-7 и 12-20 в смысловой цепи модифицирован группой 2'-OMe.

[0122] В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь содержит 3 нуклеотида, которые модифицированы в 2'-положении сахарного фрагмента группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент в положениях 2, 5 и 14 и необязательно до 3 нуклеотидов в положениях 1, 3, 7 и 10 антисмысловой цепи

модифицированы группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент в каждом из положений в положениях 2, 5 и 14 антисмысловой цепи модифицирован группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент в каждом из положений в положениях 1, 2, 5 и 14 антисмысловой цепи модифицирован группой 2'-F. В других вариантах осуществления сахарный фрагмент в каждом из положений в положениях 1, 2, 3, 5, 7 и 14 антисмысловой цепи модифицирован группой 2'-F. В еще одном варианте осуществления сахарный фрагмент в каждом из положений в положениях 1, 2, 3, 5, 10 и 14 антисмысловой цепи модифицирован группой 2'-F. В другом варианте осуществления сахарный фрагмент в каждом из положений в положениях 2, 3, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи модифицирован группой 2'-F.

b. 5'-концевые фосфаты

[0123] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевые фосфатные группы олигонуклеотида для RNAi усиливают взаимодействие с Ago2. Однако олигонуклеотиды, содержащие 5'-фосфатную группу, могут подвергаться расщеплению *под действием* фосфатаз или других ферментов, что может ограничивать их биодоступность *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид), описанный в данном документе, включает аналоги 5'-фосфатов, которые устойчивы к такому расщеплению. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления 3' конец олигонуклеотидной цепи присоединен к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и стерические свойства природной 5' фосфатной группы («имитатор фосфата»).

[0124] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет фосфатный аналог в 4' углеродном положении сахара (называемый «4' фосфатным аналогом»). См., *например*, международную публикацию заявки на патент № WO 2018/045317. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит 4' фосфатный аналог на 5' концевом нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления фосфатный аналог является оксиметилфосфонатом, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (например, с его 4' углеродом) или его аналогом. В других вариантах осуществления аналог 4' фосфата является тиометилфосфонатом или аминотетилфосфонатом, в которых атом серы тиометильной группы или атом азота аминотетильной группы связан с 4' углеродом сахарного фрагмента или его аналогом. В определенных вариантах осуществления аналог 4' фосфата представляет собой оксиметилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления оксиметилфосфонат представлен формулой $-O-CH_2-PO(OH)_2$ или $-O-CH_2-PO(OR)_2$, где R

независимо выбран из H, CH₃, алкильной группы, CH₂CH₂CN, CH₂OCOC(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ или защитной группы. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой CH₂CH₃. Более типично R независимо выбран из H, CH₃ или CH₂CH₃.

5 c. Модифицированные внутринуклеозидные связи

[0125] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеозидную связь. В некоторых вариантах осуществления фосфатные модификации или замены способствуют получению олигонуклеотида, который содержит по меньшей мере около 1 (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по 10 меньшей мере 3 или по меньшей мере 5) модифицированной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, содержит от около 1 до около 10 (например, от 1 до 10, от 2 до 8, от 4 до 6, от 3 до 10, от 5 до 10, от 1 до 5, от 1 до 3 или от 1 до 2) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов, раскрытых в 15 данном документе, содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных межнуклеотидных связей.

[0126] Модифицированная межнуклеотидная связь может представлять собой фосфородитионатную связь, фосфоротионатную связь, фосфотриэфирную связь, тиоалкилфосфонатную связь, тиоалкилфосфотриэфирную связь, фосфорамидитную 20 связь, фосфонатную связь или боранофосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе, представляет собой фосфоротионатную связь.

[0127] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном 25 документе, имеет фосфоротионатную связь между одним или несколькими из следующих элементов: положения 1 и 2 смысловой цепи, положения 1 и 2 антисмысловой цепи, положения 2 и 3 антисмысловой цепи, положения 3 и 4 антисмысловой цепи, положения 20 и 21 антисмысловой цепи и положения 21 и 22 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, имеет фосфоротионатную 30 связь между каждым из следующих элементов: положения 1 и 2 смысловой цепи, положения 1 и 2 антисмысловой цепи, положения 2 и 3 антисмысловой цепи, положения 20 и 21 антисмысловой цепи и положения 21 и 22 антисмысловой цепи.

 d. Модификации оснований

[0128] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном 35 документе, содержат одно или несколько модифицированных нуклеоснований. В

некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеосаоснования (также называемые в данном документе аналогами оснований) связаны в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеосаоснование представляет собой азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеосаоснование не содержит атома азота. См., например, публикацию заявки на патент США № 2008/0274462. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. Однако в определенных вариантах осуществления модифицированный нуклеотид не содержит азотистого основания (абазический).

5 [0129] В некоторых вариантах осуществления универсальное основание представляет собой гетероциклический фрагмент, расположенный в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида в модифицированном нуклеотиде, или в эквивалентном положении в замене сахарного фрагмента нуклеотида, который, если он присутствует в дуплексе, может быть расположен напротив более чем одного типа основания без существенного изменения структуры дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, по сравнению с эталонной 15 одноцепочечной нуклеиновой кислотой (например, олигонуклеотидом), которая полностью комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени, одноцепочечная нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с целевой нуклеиновой кислотой, которая имеет более низкое значение T_m , чем дуплекс, образованный комплементарной нуклеиновой кислотой. Однако в некоторых вариантах осуществления, по сравнению с эталонной одноцепочечной нуклеиновой кислотой, в которой универсальное основание было заменено на основание, создающее одно несовпадение, одноцепочечная нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, который имеет более высокий показатель T_m , чем дуплекс, образованный с нуклеиновой кислотой, содержащей несоответствующее основание.

[0130] Неограничивающие примеры нуклеотидов с универсальным связыванием включают без ограничения инозин, 1- β -D-рибофуранозил-5-нитроиндол и/или 1- β -D-рибофуранозил-3-нитропиррол (см. публикацию заявки на патент США № 2007/0254362; Van Aerschot *et al.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-70; Loakes *et al.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2361-66; и Loakes & Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES. 22:4039-43).

е. Обратимые модификации

[0131] Хотя могут быть выполнены определенные модификации для защиты олигонуклеотида от окружающей среды *in vivo* до того, как он достигнет клеток-мишеней, указанные модификации могут снизить эффективность или активность олигонуклеотида после того, как он достигнет цитозоля клетки-мишени. Могут быть осуществлены

обратимые модификации, так что молекула сохраняет требуемые свойства вне клетки, которые затем удаляются при попадании в цитозольное окружение клетки. Обратимую модификацию можно устранить, например, действием внутриклеточного фермента или химическими условиями внутри клетки (например, путем восстановления
5 внутриклеточным глутатионом).

[0132] В некоторых вариантах осуществления обратимо модифицированный нуклеотид содержит чувствительный к глутатиону фрагмент. Как правило, молекулы нуклеиновых кислот химически модифицируют фрагментами циклического дисульфида, чтобы замаскировать отрицательный заряд, создаваемый межнуклеотидными дифосфатными
10 связями, и улучшить поглощение клетками и устойчивость к нуклеазам. См. публикацию заявки на патент США № 2011/0294869, международную публикацию заявки на патенты №№ WO 2014/088920 и WO 2015/188197 и Meade *et al.* (2014) NAT. BIOTECHNOL. 32:1256-63. Эта обратимая модификация межнуклеотидных дифосфатных связей предназначена для внутриклеточного расщепления восстановительной средой цитозоля (например,
15 глутатионом). Более ранние примеры включают нейтрализацию модификаций фосфотриэфира, которые, как сообщалось, расщепляются внутри клеток (см. Dellinger *et al.* (2003) J. AM. CHEM. SOC. 125:940-50).

[0133] В некоторых вариантах осуществления такая обратимая модификация обеспечивает защиту во время введения *in vivo* (например, при прохождении через кровь
20 и/или лизосомальные/эндосомальные компартменты клетки), когда олигонуклеотид будет подвергаться воздействию нуклеаз и других неблагоприятных условий окружающей среды (например, pH). При высвобождении в цитозоль клетки, где уровень глутатиона выше по сравнению с внеклеточным пространством, происходит обратная модификация, и в результате образуется расщепленный олигонуклеотид. Используя обратимые,
25 чувствительные к глутатиону фрагменты, можно ввести стерически более крупные химические группы в олигонуклеотид, представляющий интерес, по сравнению с вариантами, доступными с использованием необратимых химических модификаций. Это связано с тем, что эти более крупные химические группы будут удалены в цитозоле и, следовательно, не должны препятствовать биологической активности олигонуклеотидов
30 внутри цитозоля клетки. В результате эти более крупные химические группы могут быть сконструированы для придания нуклеотиду или олигонуклеотиду различных преимуществ, таких как устойчивость к нуклеазам, липофильность, заряд, термостабильность, специфичность и сниженная иммуногенность. В некоторых вариантах осуществления структура чувствительного к глутатиону фрагмента может быть сконструирована таким
35 образом, чтобы изменить кинетику его высвобождения.

[0134] В некоторых вариантах осуществления чувствительный к глутатиону фрагмент присоединен к сахару нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления чувствительный к глутатиону фрагмент присоединен к 2' углероду сахара модифицированного нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления чувствительный к глутатиону фрагмент расположен на 5' углероде сахара, особенно когда модифицированный нуклеотид представляет собой 5' концевой нуклеотид олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления чувствительный к глутатиону фрагмент расположен на 3' конце углерода сахара, особенно когда модифицированный нуклеотид представляет собой 3' концевой нуклеотид олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления чувствительный к глутатиону фрагмент содержит сульфонильную группу. См., например, предварительную заявку на патент США № 62/378635, под названием «Композиции, содержащие обратимо модифицированные олигонуклеотиды, и их применение», которая была подана 23 августа 2016 г.

vi. Нацеливающиеся лиганды

[0135] В некоторых вариантах осуществления желательно нацеливать олигонуклеотиды по настоящему изобретению на одну или несколько клеток или один или несколько органов. Такая стратегия может помочь избежать нежелательных эффектов в других органах или избежать чрезмерной потери олигонуклеотида в клетках, тканях или органах, которые не получают пользы от олигонуклеотида. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные олигонуклеотиды модифицированы для облегчения нацеливания и/или доставки в ткань, клетку или орган (например, для облегчения доставки олигонуклеотида в печень). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, раскрытые в данном документе, модифицированы для облегчения доставки олигонуклеотида в гепатоциты печени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более нуклеотидов), конъюгированный с одним или несколькими нацеливающимися лигандами.

[0136] В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд содержит углевод, аминокислоту, холестерин, пептид, полипептид, белок или часть белка (например, антитело или фрагмент антитела) или липид. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд представляет собой аптамер. Например, нацеливающимся лигандом может быть пептид RGD, который применяется для нацеливания на сосудистую сеть опухоли или клетки глиомы, пептид CREKA для нацеливания на сосудистую сеть опухоли или стому, трансферрин, лактоферрин или аптамер для нацеливания на рецепторы трансферрина, экспрессированные в сосудистой сети CNS, или антитело анти-EGFR для

нацеливания на EGFR на клетках глиомы. В определенных вариантах осуществления нацеливающийся лиганд представляет собой один или несколько фрагментов GalNAc.

[0137] В некоторых вариантах осуществления каждый из 1 или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида конъюгирован с отдельным нацеливающимся лигандом. В некоторых вариантах осуществления каждый из 2-4 нуклеотидов олигонуклеотида конъюгирован с отдельным нацеливающимся лигандом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающиеся лиганды конъюгированы с 2-4 нуклеотидами на любом конце смысловой или антисмысловой цепи (например, нацеливающиеся лиганды конъюгированы с липким концом из 2-4 нуклеотидов или удлинением на 5' или 3' конце смысловой или антисмысловой цепи), так что нацеливающиеся лиганды напоминают щетинки зубной щетки, а сам олигонуклеотид напоминает зубную щетку. Например, олигонуклеотид может содержать структуру «стебель-петля» либо на 5', либо на 3' конце смысловой цепи, и 1, 2, 3 или 4 нуклеотида петли стебля могут быть отдельно конъюгированы с нацеливающимся лигандом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, ds олигонуклеотид), представленный в данном документе, содержит структуру «стебель-петля» на 3' конце смысловой цепи, при этом петля структуры «стебель-петля» содержит трипетлю или тетрапетлю, и при этом 3 или 4 нуклеотида, составляющие соответственно трипетлю или тетрапетлю, индивидуально конъюгированы с нацеливающимся лигандом.

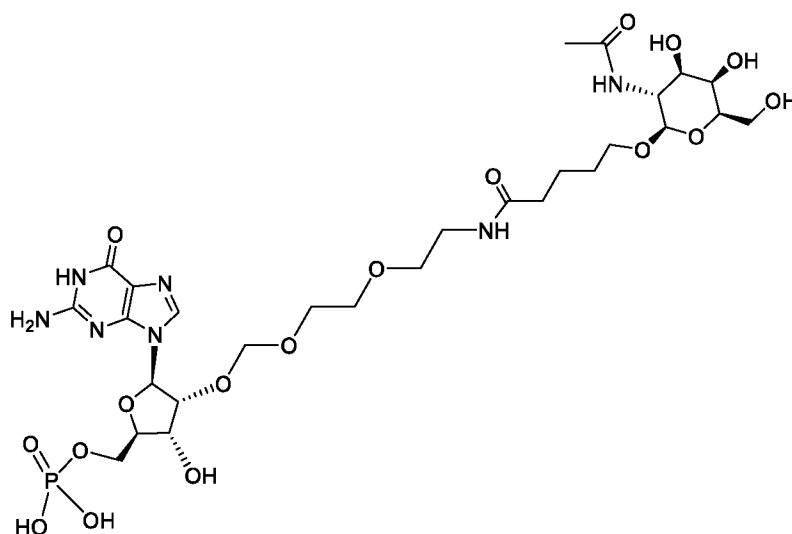
[0138] GalNAc является лигандом с высокой аффинностью к ASGPR, который в первую очередь экспрессируется на синусоидальной поверхности клеток-гепатоцитов и играет важную роль в связывании, интернализации и последующем удалении циркулирующих гликопротеинов, содержащих концевые остатки галактозы или GalNAc (асialogликопротеины). Конъюгация (опосредованная или прямая) фрагментов GalNAc с олигонуклеотидами по настоящему изобретению может применяться для нацеливания олигонуклеотидов на ASGPR, экспрессируемый на клетках. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению конъюгирован по меньшей мере с одним или большим количеством фрагментов GalNAc, при этом фрагменты GalNAc нацеливают олигонуклеотид на ASGPR, экспрессируемый на клетках печени человека (например, гепатоцитах человека). В некоторых вариантах осуществления фрагмент GalNAc нацеливает олигонуклеотид на печень.

[0139] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению конъюгирован прямо или опосредованно с одновалентным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован прямо или опосредованно одним или несколькими одновалентными GalNAc (т.е. конъюгирован с 2, 3

или 4 одновалентными фрагментами GalNAc и обычно конъюгирован с 3 или 4 одновалентными фрагментами GalNAc). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с одним или несколькими двухвалентными фрагментами GalNAc, трехвалентными фрагментами GalNAc или четырехвалентными фрагментами GalNAc.

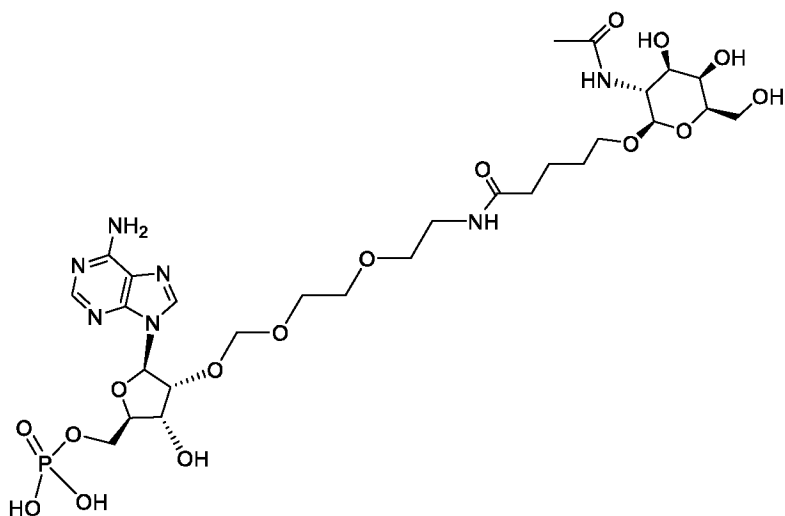
[0140] В некоторых вариантах осуществления каждый из 1 или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида конъюгирован с фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления от 2 до 4 нуклеотидов тетрапетли конъюгированы с отдельным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 нуклеотидов трипетли конъюгированы с отдельным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления нацеливающиеся лиганды конъюгированы с 2-4 нуклеотидами на любом конце смысловой или антисмысловой цепи (например, лиганды конъюгированы с липким концом 2-4 нуклеотидов или удлинением на 5' или 3' конце смысловой или антисмысловой цепи), так что фрагменты GalNAc напоминают щетинки зубной щетки, а сам олигонуклеотид напоминает зубную щетку. В некоторых вариантах осуществления фрагменты GalNAc конъюгированы с нуклеотидом смысловой цепи. Например, 4 фрагменты GalNAc могут быть конъюгированы с нуклеотидами в тетрапетле смысловой цепи, при этом каждый фрагмент GalNAc конъюгирован с 1 нуклеотидом.

[0141] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит одновалентный GalNAc, присоединенный к гуаниновому нуклеотиду, и обозначается как [ademG-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-гуанин-GalNAc, как продемонстрировано ниже.

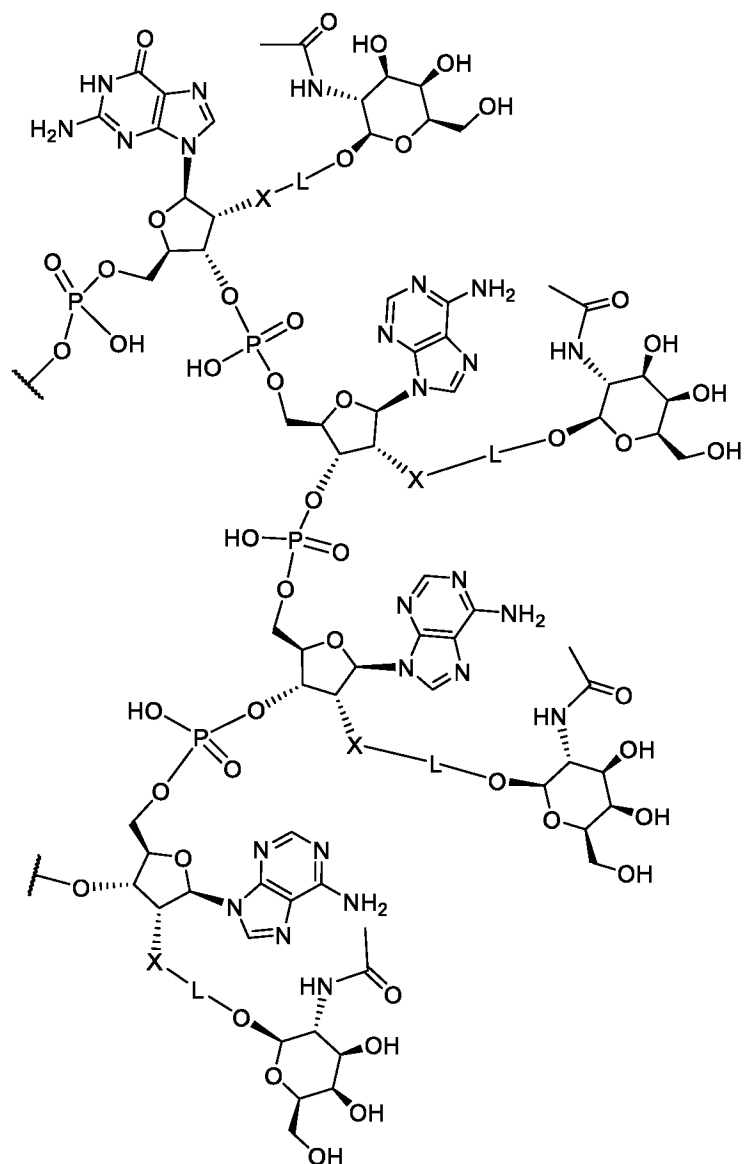


[0142] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит одновалентный GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду,


и обозначается как [ademA-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-аденин-GalNAc, как продемонстрировано ниже.

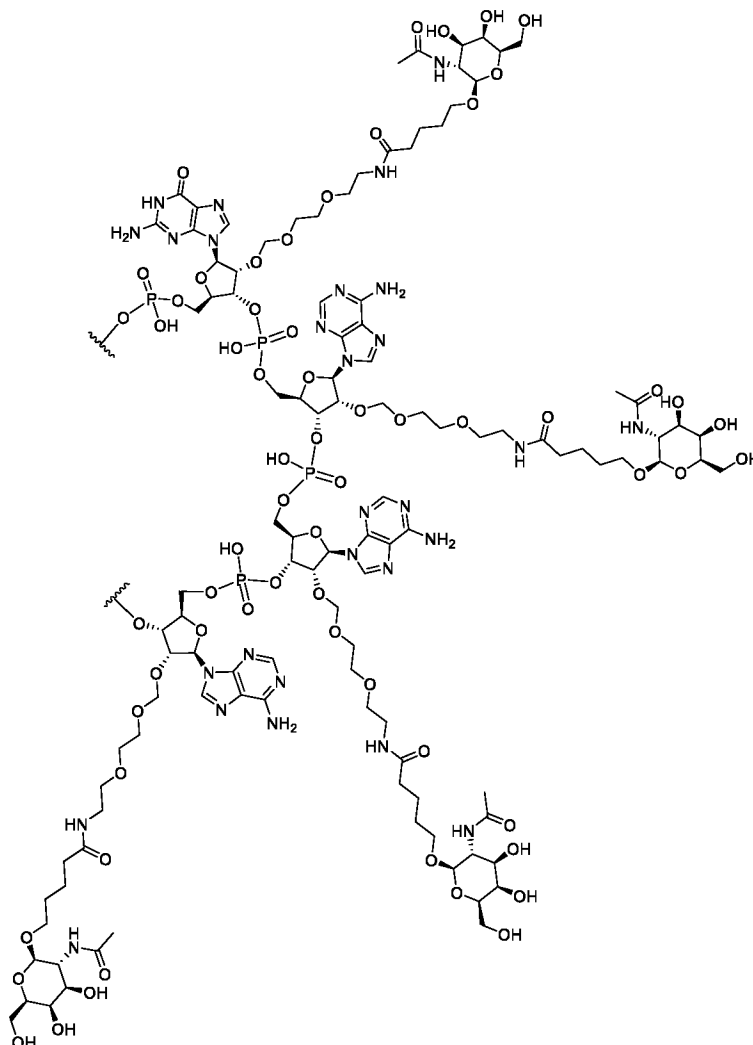


- 5 [0143] Пример такой конъюгации продемонстрирован ниже для петли, содержащей в направлении от 5' до 3' нуклеотидную последовательность GAAA (L = линкер, X = гетероатом), продемонстрированы также точки присоединения стебля. Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27-30 смысловой цепи, перечисленных в **таблице 5** и как продемонстрировано на **фиг. 3**. В химической формуле, $\frac{2}{2}$ используется для описания точки присоединения к цепи олигонуклеотида.
- 10



[0144] Соответствующие способы или химия (например, клик-химия) могут применяться для связывания нацеливающегося лиганда с нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд конъюгирован с нуклеотидом с применением 5 клик-линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер на основе ацетала применяется для конъюгации нацеливающегося лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Линкеры на основе ацетала описаны, например, в международной публикации заявки на патент № WO 2016/100401. В некоторых 10 вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер является стабильным. Ниже приведен пример для петли, содержащей в направлении от 5' до 3' нуклеотиды GAAA, в которой фрагменты GalNAc присоединены к нуклеотидам петли с помощью ацетального линкера. Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27-30 любой из смысловых цепей, перечисленных

в таблице 3 или 4 и как продемонстрировано на **фиг. 10**. В химической формуле  представляет собой точку присоединения к цепи олигонуклеотида.



5

[0145] Как уже упоминалось, различные подходящие способы или методики химического синтеза (например, клик-химия) могут применяться для связывания нацеливающегося лиганда с нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся лиганд конъюгирован с нуклеотидом с применением клик-линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер на основе ацетала применяется для конъюгации нацеливающегося лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Линкеры на основе ацетала описаны, например, в международной публикации заявки на патент № WO 2016/100401. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер представляет собой стабильный линкер.

15

[0146] В некоторых вариантах осуществления дуплексное удлинение (например, длиной

до 3, 4, 5 или 6 п.о.) предлагается между нацеливающимся лигандом (например, фрагментом GalNAc) и ds олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в данном документе не имеют конъюгированного с ними GalNAc.

5 III. Составы

[0147] Для облегчения применения олигонуклеотидов были разработаны различные составы. Например, олигонуклеотиды могут быть доставлены субъекту или клеточной среде с применением состава, который сводит к минимуму расщепление, облегчает доставку и/или поглощение или придает олигонуклеотидам в составе другое полезное свойство. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды составляют в буферных растворах, таких как фосфатно-солевые растворы, липосомы, мицеллярные структуры и капсулы.

[0148] Составы олигонуклеотидов с катионными липидами можно применять для облегчения трансфекции олигонуклеотидов в клетки. Например, можно применять катионные липиды, такие как липофектин, катионные производные глицерина и поликатионные молекулы (например, полилизин). Пригодные липиды включают олигофектамин, липофектамин (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Боулдер, Колорадо) или FuGene 6 (Roche), все из которых можно применять в соответствии с инструкциями производителя.

[0149] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления состав содержит липидную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество содержит липосому, липид, липидный комплекс, микросферу, микрочастицу, наносферу или наночастицу или может быть приготовлен иным образом для введения в клетки, ткани, органы или организм субъекта, имеющего потребность в этом (см., например, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013).

[0150] В некоторых вариантах осуществления составы по настоящему изобретению содержат вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления эксципиент придает композиции улучшенную стабильность, улучшенную абсорбцию, улучшенную растворимость и/или терапевтическое усиление активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество представляет собой буферное средство (например, цитрат натрия, фосфат натрия, tris-основание или гидроксид натрия) или носитель (например, буферный раствор, вазелин, диметилсульфоксид или минеральное масло). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды лиофилизируют для продления срока его хранения, а затем переводят в раствор перед применением (например,

введением субъекту). Соответственно, вспомогательное вещество в композиции, содержащей любой из олигонуклеотидов, описанных в данном документе, может представлять собой лиопротектор (например, маннит, лактозу, полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон) или модификатор температуры разрушения (например, декстран, Ficoll™ или желатин).

[0151] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена так, чтобы быть совместимой с предполагаемым путем ее введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (например, местное), трансмукозальное и ректальное введение.

[0152] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции, включают стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппини, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, которые содержат, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т.п.) и их подходящие смеси. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения олигонуклеотидов в требуемом количестве в выбранном растворителе с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием.

[0153] В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать по меньшей мере около 0,1% терапевтического средства или более, хотя процентное содержание активного ингредиента(ов) может составлять от около 1% до около 80% или более от веса или объема всей композиции. Такие факторы, как растворимость, биодоступность, биологический период полувыведения, способ введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические особенности, будут учтены специалистом в данной области техники при приготовлении таких фармацевтических составов, и поэтому могут быть желательны различные дозы и схемы лечения.

[0154] Несмотря на то, что несколько вариантов осуществления направлены на целевую доставку в печень любого из описанных в данном документе олигонуклеотидов, также рассматривается нацеливание на другие ткани.

IV. Способы применения

i. Снижение экспрессии *LPA* в клетках

[0155] В настоящем изобретении представлены способы приведения в контакт или доставки в клетку или популяцию клеток эффективного количества любого из олигонуклеотидов (например, ds олигонуклеотида) в данном документе с целью снижения экспрессии *LPA*. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *LPA* определяют путем измерения снижения количества или уровня мРНК *LPA*, белка аро(а) или активности аро(а) в клетке. Способы могут включать стадии, описанные в данном документе, и они могут, но не обязательно, выполняться в описанной последовательности. Однако возможны и другие последовательности. Кроме того, отдельные или множество стадий могут выполняться либо параллельно, и/или с перекрытием во времени, и/или индивидуально, либо многократно повторяющимися этапами. Кроме того, способы могут включать дополнительные, неуказанные стадии.

[0156] Способы в данном документе применимы в любом подходящем типе клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой любую клетку, которая экспрессирует мРНК (например, гепатоциты, макрофаги, клетки, полученные из моноцитов, клетки рака предстательной железы, клетки головного мозга, эндокринной ткани, костного мозга, лимфатических узлов, легких, желчного пузыря, печени, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника, поджелудочной железы, почек, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, жировой и мягкой ткани, а также кожи). В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой первичную клетку, полученную от субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанная первичная клетка подвергалась ограниченному количеству пассажей, так что клетка по сути сохраняет свои естественные фенотипические свойства. В некоторых вариантах осуществления клетка, в которую доставляется олигонуклеотид, находится *ex vivo* или *in vitro* (т.е., олигонуклеотид может быть доставлен в клетку в культуре или в организм, в котором находится клетка).

[0157] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению доставляют в клетку или популяцию клеток с применением известного в данной области техники способа доставки нуклеиновой кислоты, включая, помимо прочего, инъекцию раствора, содержащего олигонуклеотид, бомбардировку частицами, покрытыми олигонуклеотидом, экспонирование клетки или популяции клеток в раствор, содержащий олигонуклеотид, или электропорацию клеточных мембран в присутствии олигонуклеотида. Могут быть использованы другие способы, известные в данной области техники для доставки олигонуклеотидов в клетки, такие как опосредованный липидами

транспорт носителя, химически опосредованный транспорт и трансфекция катионными липосомами, такими как фосфат кальция, и другие.

[0158] В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *LPA* определяют с помощью анализа или методики, которые оценивают одну или несколько молекул, свойств или характеристик клетки или популяции клеток, ассоциированных с экспрессией *LPA* (например, с использованием биомаркера экспрессии *LPA*), или с помощью анализа или методики, которые оценивают молекулы, которые непосредственно указывают на экспрессию *LPA* в клетке или популяции клеток (например, мРНК *LPA* или белок аро(a)). В некоторых вариантах осуществления степень, в которой олигонуклеотид по настоящему изобретению снижает экспрессию *LPA*, оценивают путем сравнения экспрессии *LPA* в клетке или популяции клеток, контактировавших с олигонуклеотидом, с контрольной клеткой или популяцией клеток (например, соответствующей клеткой или популяцией клеток, не контактировавшей с олигонуклеотидом или контактировавшей с контрольным олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления контрольное количество или уровень экспрессии *LPA* в контрольной клетке или популяции клеток predeterminedены, так что отсутствует необходимость измерять контрольное количество или уровень в каждом случае выполнения анализа или методики. Предetermined уровень или значение могут принимать различные формы. В некоторых вариантах осуществления заранее определенное количество или значение может быть единственным пороговым значением, таким как медиана или среднее значение.

[0159] В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт или доставка олигонуклеотида (например, ds олигонуклеотида) в клетку или популяцию клеток приводит к снижению экспрессии *LPA*. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *LPA* относится к контрольному количеству или уровню экспрессии *LPA* в клетке или популяции клеток, не контактировавших с олигонуклеотидом или контактировавших с контрольным олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *LPA* составляет около 1% или ниже, около 5% или ниже, около 10% или ниже, около 15% или ниже, около 20% или ниже, около 25% или ниже, около 30% или ниже, около 35% или ниже, около 40% или ниже, около 45% или ниже, около 50% или ниже, около 55% или ниже, около 60% или ниже, около 70% или ниже, около 80% или ниже или около 90% или ниже по сравнению с контрольным количеством или уровнем экспрессии *LPA*. В некоторых вариантах осуществления контрольное количество или уровень экспрессии *LPA* представляет собой количество или уровень мРНК *LPA* и/или белка аро(a) в клетке или популяции клеток, которые не контактировали с олигонуклеотидом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффект доставки олигонуклеотида в

клетку или популяцию клеток в соответствии с способом, описанным в данном документе, оценивают посредством любого конечного периода или промежутка времени (например, минут, часов, дней, недель, месяцев). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессия *LPA* определяется в клетке или популяции клеток по меньшей мере через около 4 часа, через около 8 часов, через около 12 часов, через около 18 часов, через около 24 часа; или по меньшей мере через около 1 день, около 2 дня, около 3 дня, около 4 дня, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 21 дня, около 28 дней, около 35 дней, около 42 дней, около 49 дней, около 56 дней, около 63 дней, около 70 дней, около 77 дней или около 84 дней или больше после связывания или доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *LPA* определяется в клетке или популяции клеток по меньшей мере через около 1 месяц, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев или больше после приведения в контакт или доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток.

15 **[0160]** В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид доставляется в форме трансгена, сконструированного для экспрессии в клетке олигонуклеотида, или цепей, содержащих олигонуклеотид (например, его смысловой и антисмысловой цепей). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид доставляется с помощью трансгена, сконструированного для экспрессии любого описанного в данном документе олигонуклеотида. Трансгены могут быть доставлены с помощью вирусных векторов (например, аденовируса, ретровируса, вируса осповакцины, поксвируса, аденоассоциированного вируса или вируса простого герпеса) или невирусных векторов (например, плазмид или синтетических мРНК). В некоторых вариантах осуществления трансгены можно вводить непосредственно субъекту.

25 ii. Медицинское применение

[0161] В настоящем изобретении предлагаются олигонуклеотиды для применения или адаптированные для применения для лечения субъекта (например, человека, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*), для которого было бы полезно снижение *LPA*. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды для применения или адаптированные для применения для лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*. В настоящем изобретении также представлены олигонуклеотиды для применения или адаптации для применения при изготовлении лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*. В некоторых вариантах

30
35

осуществления олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, нацелены на мРНК *LPA* и снижают экспрессию *LPA* (например, посредством пути RNAi). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, нацелены на мРНК *LPA* и снижают количество или уровень мРНК *LPA*, белка аро(а) и/или активность аро (а).

5 **[0162]** Кроме того, в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, субъект, имеющий заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, или предрасположенный к ним, выбран для лечения олигонуклеотидом (например, ds олигонуклеотидом), описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает отбор индивидуума, имеющего маркер (например, биомаркер) заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*, или предрасположенного к ним, такого как без ограничения мРНК *LPA*, белок аро(а), липопротеин(а) или их комбинация. Аналогичным образом и как подробно описано ниже, некоторые варианты осуществления способов, представленных в настоящем изобретении, включают такие стадии, как измерение или получение исходного значения для маркера экспрессии *LPA* (например, липопротеина(а)), а затем сравнение такого полученного значения с одним или несколькими исходными значениями или значениями, полученными после введения субъекту олигонуклеотида для оценки эффективности лечения.

iii. Способы лечения

20 **[0163]** В настоящем изобретении также представлены способы лечения субъекта, имеющего, предположительно имеющего или подверженного риску развития заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с *LPA*, с применением олигонуклеотида, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или ослабления начала или прогрессирования заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с экспрессией *LPA*, с применением олигонуклеотидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы достижения одного или нескольких терапевтических преимуществ у субъекта, имеющего заболевание, нарушение или патологическое состояние, ассоциированное с экспрессией *LPA*, с применением олигонуклеотидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, субъекта лечат путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или нескольких олигонуклеотидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение экспрессии *LPA*. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечат терапевтически. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечат

профилактически.

[0164] В некоторых вариантах осуществления предлагаемых способов олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с *LPA*, таким образом, что *LPA* у субъекта снижается, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижено количество или уровень мРНК *LPA*. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень белка apo(a). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень липопротеина(a). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень apo(a). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень триглицеридов (TG) (например, один или несколько TG или общие TG). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень холестерина (например, общий холестерин, холестерин LDL и/или холестерин HDL). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается количество или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL). В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается или изменяется количество или активность OxPL. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается или изменяется количество или активность LDL-C. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается или изменяется количество или активность apoB-100. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижена или изменена любая комбинация следующего: экспрессия *LPA*, количество или уровень мРНК *LPA*, количество или уровень белка apo(a), степень или уровень активности apo(a), количество или уровень TG, количество или уровень холестерина, количество или уровень OxPL и/или количество или активность LDL-C и/или количество или активность apoB-100.

[0165] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую указанный олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что экспрессия *LPA* снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с экспрессией *LPA* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *LPA* снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с экспрессией

LPA у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0166] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень мРНК *LPA* снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем мРНК *LPA* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень мРНК *LPA* снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем мРНК *LPA* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0167] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень белка аро(а) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем белка аро(а) до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень белка аро(а) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем белка аро(а) у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0168] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид,

вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень apo(a) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%,
5 около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем apo(a) до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень активности apo(a) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%,
10 около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем активности apo(a) у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0169] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе,
15 олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень липопротеина(a) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около
20 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем липопротеина(a) до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень липопротеина(a) снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%,
25 около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем липопротеина(a) у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0170] Уровни липопротеина(a) широко варьируются у взрослых людей с уровнями в
30 плазме крови от <0,1 мг/дл до >200 мг/дл, таким образом демонстрируя разницу до трех порядков между отдельными индивидуумами (Schmidt et al., (2016) *J Lipid Res.* 57(8):1339-1359). Уровни липопротеина(a) <30 мг/дл считаются оптимальными в США и Канаде (Anderson et al., (2016) *CAN J CARDIOL* 32:1263-82). Европейское общество атеросклероза (EAS) предложило уровень <50 мг/дл в качестве оптимального, а уровни липопротеина(a)
35 >60 мг/дл используются в качестве порогового значения для возмещения расходов на

аферез в Германии и Великобритании (Tsimikas (2017) J AM COLL CARDIOL. 69(6):692-711).
В некоторых вариантах осуществления субъект, выбранный для лечения или получающий лечение олигонуклеотидом, описанным в данном документе, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень липопротеина(а) около 30 мг/дл или выше.

- 5 В некоторых вариантах с субъект, выбранный для лечения или получающий лечение олигонуклеотидом, описанным в данном документе, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень липопротеина(а) >30 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект, выбранный для лечения или получающий лечение олигонуклеотидом, описанным в данном документе, идентифицирован или определен как
- 10 имеющий количество или уровень липопротеина(а) около 50 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления субъект, выбранный для лечения или получающий лечение олигонуклеотидом, описанным в данном документе, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень липопротеина (а) около 60 мг/дл или выше. В некоторых вариантах с субъект, выбранный для лечения или получающий лечение олигонуклеотидом,
- 15 описанным в данном документе, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень липопротеина(а) в диапазоне от 30 мг/дл до 300 мг/дл.

[0171] Как правило, нормальный или требуемый диапазон уровня TG для пациента-человека составляет <150 мг/дл крови, при этом <100 считается идеальным. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG ≥ 150 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG в диапазоне от 150 до 199 мг/дл, что считается погранично высоким уровнем TG. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG в диапазоне от 200 мг/дл до 499 мг/дл, что считается высоким уровнем TG. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG в диапазоне 500 мг/дл или выше (т.е. ≥ 500 мг/дл), что считается очень высоким уровнем TG. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG ≥ 150 мг/дл, ≥ 200 мг/дл или ≥ 500 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG, который составляет от 200 до 499 мг/дл, или 500 мг/дл или

30 выше. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или

35

получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень TG ≥ 200 мг/дл.

[0172] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или патологическое состояние, ассоциированное с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень холестерина (например, общий холестерин, холестерин LDL и/или холестерин HDL) снижается у субъекта по меньшей мере на около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень холестерина снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0173] Как правило, нормальный или требуемый уровень холестерина (общий холестерин) для взрослого пациента-человека составляет < 200 мг/дл крови. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина ≥ 200 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина в диапазоне от 200 до 239 мг/дл, что считается погранично высоким уровнем холестерина. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина в диапазоне 240 мг/дл и выше (т.е. ≥ 240 мг/дл), что считается высоким уровнем холестерина. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина, который составляет от 200 до 239 мг/дл или 240 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина, который составляет ≥ 200 мг/дл или ≥ 240 мг/дл или выше.

[0174] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, так что количество или уровень холестерина LDL снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина LDL до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень холестерина LDL снижается у субъекта на по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 99% или более 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина LDL у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0175] Как правило, нормальный или требуемый уровень холестерина LDL для взрослого пациента-человека составляет <100 мг/дл крови. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина ≥ 100 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL в диапазоне от 100 до 129 мг/дл, что считается выше оптимального. В некоторых вариантах осуществления пациент для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL в диапазоне от 130 до 159 мг/дл, что считается погранично высоким уровнем. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL в диапазоне от 160 до 189 мг/дл, что считается высоким уровнем холестерина LDL. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL в диапазоне 190/дл или выше (т.е. ≥ 190 /дл), что считается очень высоким уровнем холестерина LDL. В некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL, который составляет ≥ 100 мг/дл, ≥ 130 мг/дл, ≥ 160 мг/дл или ≥ 190 /дл или выше, предпочтительно ≥ 160 мг/дл или ≥ 190 мг/дл или выше. В

некоторых вариантах осуществления пациент, выбранный для лечения или получающий лечение, идентифицирован или определен как имеющий количество или уровень холестерина LDL от 100 до 129 мг/дл, от 130 до 159 мг/дл, от 160 до 189 мг/дл или 190 мг/дл и выше.

5 **[0176]** Подходящие способы определения экспрессии *LPA*, количества или уровня мРНК *LPA*, количества или уровня белка аро(а), количества или уровня активности аро(а), количества или уровня липопротеина(а) и/или количества или уровня OxPL, LDL-C, ароВ-100, TG и/или холестерина LDL у субъекта или в образце, взятом у субъекта, известны в данной области техники. Кроме того, примеры, представленные в данном документе,
10 иллюстрируют иллюстративные способы определения экспрессии *LPA*.

[0177] В некоторых вариантах осуществления экспрессия *LPA*, количество или уровень мРНК *LPA*, белка аро(а), активности аро(а), OxPL, LDL-C, ароВ-100, TG, холестерина LDL или любой их комбинации снижаются в клетке (например, гепатоците), популяции или группе клеток (например, органоиде), органе (например, печени), крови или ее фракции
15 (например, плазме крови), ткани (например, ткани печени), образце (например, образце биоптата печени) или любом другом биологическом материале, полученном или выделенном от субъекта. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *LPA*, количество или уровень мРНК *LPA*, белка аро(а), активности аро(а), OxPL, LDL-C, ароВ-100, TG, холестерина LDL или любой их комбинации снижаются в более чем одном типе
20 клеток (например, гепатоците и одном или нескольких других типах клеток), более чем одной группе клеток, более чем одном органе (например, печени и одном или нескольких других органах), более одной фракции крови (например, плазме крови и одной или нескольких других фракциях крови), более одном типе ткани (например, ткани печени и одном или нескольких других типах ткани), более одном типе образца (например, образца
25 биоптата печени и одного или нескольких других типов образца биопсии), полученного или выделенного от субъекта.

[0178] Примеры заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*, включают без ограничения болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, заболевание коронарных артерий, метаболический синдром, острый коронарный синдром,
30 стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярное заболевание, мезентериальную ишемию, окклюзию верхней брыжеечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoB-липопротеинемию,
35 цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярное заболевание и венозный тромбоз

или их комбинацию.

[0179] Из-за своей высокой специфичности олигонуклеотиды, описанные в данном документе, специфически нацелены на мРНК генов-мишеней в клетках, тканях или органах (например, в печени). При профилактике заболевания ген-мишень может представлять собой ген, который необходим для возникновения или поддержания заболевания или который был идентифицирован как ассоциированный с повышенным риском заболевания. При лечении заболевания олигонуклеотид может быть приведен в контакт с клетками или тканями, в которых проявляется патологический процесс или которые отвечают за его опосредование. Например, олигонуклеотид, по существу идентичный всему или части гена дикого типа (т.е., нативного) или мутировавшего гена, ассоциированного с нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *LPA*, можно привести в контакт или ввести в клетку или тип ткани, представляющий интерес, например, гепатоцит или другую клетку печени.

[0180] В некоторых вариантах осуществления ген-мишень может представлять собой ген-мишень любого млекопитающего, например, человека. Любой ген может быть подвергнут сайленсингу в соответствии со способом, описанным в данном документе.

[0181] Способы, описанные в данном документе, обычно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида, описанного в данном документе, то есть количества, способного дать требуемый терапевтический результат. Терапевтически приемлемое количество может представлять количество, которое может терапевтически вылечить заболевание или нарушение. Пригодная доза для любого субъекта будет зависеть от определенных факторов, включая размер субъекта, площадь поверхности тела, возраст, конкретную вводимую композицию, активный ингредиент (ингредиенты) в композиции, время и способ введения, общее состояние здоровья, и другие лекарственные средства, применяемые одновременно.

[0182] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят любую из композиций, описанных в данном документе, либо энтерально (например, перорально, через гастральный зонд, через дуоденальный зонд, через гастростому или ректально), либо парентерально (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция или инфузия, внутриартериальная инъекция или инфузия, внутрикостная инфузия, внутримышечная инъекция, интрацеребральная инъекция, интрацеребровентрикулярная инъекция, интратекальная инъекция), местно (например, накожно, ингаляционно, в глазных каплях или через слизистую оболочку) или путем прямой инъекции в орган-мишень (например, печень субъекта). Обычно олигонуклеотиды, описанные в данном документе, вводят внутривенно или подкожно.

[0183] В качестве неограничивающего набора примеров олигонуклеотиды в данном документе обычно вводят один раз в квартал (один раз в три месяца), каждые два месяца (один раз в два месяца), один раз в месяц или один раз в неделю. Например, олигонуклеотиды можно вводить каждую неделю или с интервалами в две или три недели.

5 Альтернативно олигонуклеотиды можно вводить ежедневно. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько нагрузочных доз олигонуклеотида, а затем одну или несколько поддерживающих доз олигонуклеотида.

[0184] В некоторых вариантах осуществления субъект, который подвергается лечению, представляет собой человека или отличного от человека примата, или другое
10 млекопитающее. Другие примеры субъектов включают домашних животных, таких как собаки и кошки; домашний скот, такой как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы и куры; и животные, такие как мыши, крысы, морские свинки и хомяки.

V. Наборы

15 **[0185]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий олигонуклеотид, описанный в данном документе, и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления указанный набор содержит олигонуклеотид, описанный в данном документе, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению набора и/или любого его компонента. В некоторых вариантах
20 осуществления набор содержит в подходящем контейнере олигонуклеотид, описанный в данном документе, один или несколько контролей и различные буферы, реагенты, ферменты и другие стандартные ингредиенты, хорошо известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления указанный контейнер содержит по меньшей мере один флакон, лунку, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другое
25 контейнерное средство, в которое помещают олигонуклеотид, а в некоторых случаях подходящим образом делят на аликвоты. В некоторых вариантах осуществления, в которых предусмотрен дополнительный компонент, указанный набор содержит дополнительные контейнеры, в которые этот компонент помещается. Указанные наборы также включают средства для хранения олигонуклеотида и любого другого реагента в закрытом виде для
30 коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластмассовые контейнеры, изготовленные методом литья под давлением или выдувным формованием, в которых хранятся требуемые флаконы. Контейнеры и/или наборы могут иметь этикетки с инструкциями по применению и/или предупреждениями.

[0186] В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид,

описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид и инструкции по лечению или замедлению прогрессирующего заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с экспрессией *LPA*, у субъекта, нуждающегося в этом.

5

ПРИМЕРЫ

[0187] Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, изложенные в следующих примерах, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть выполнены различные изменения и могут быть заменены эквиваленты без отклонения от истинной сущности и объема изобретения.

10 Кроме того, следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения. Кроме того, могут быть осуществлены модификации с целью адаптации ситуации, материала, химической композиции, процесса, стадии или стадий процесса к предмету, сути и объему настоящего изобретения. Предполагается, что все такие модификации входят в объем настоящего
15 изобретения. Используются стандартные методики, хорошо известные в данной области техники, или методики, конкретно описанные ниже.

Пример 1: Получение двухцепочечных олигонуклеотидов для RNAi

[0188] *Синтез и очистка олигонуклеотидов*

[0189] Описанные в приведенных выше примерах ds олигонуклеотиды для RNAi химически синтезируют с помощью способов, описанных в данном документе. Как правило, ds RNAi олигонуклеотиды синтезируют с помощью методов твердофазного синтеза олигонуклеотидов, как описано для 19-23-членных siРНК. (см., например, Scaringe
20 *et al.* (1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-41 и Usman *et al.* (1987) J. AM. CHEM. SOC. 109:7845-45; см. также, патенты США №№ 5804683; 5831071; 5998203; 6008400; 6111086; 6117657; 6353098; 6362323; 6437117 и 6469158).

[0190] Отдельные цепи РНК синтезируют и очищают HPLC в соответствии со стандартными методами (Integrated DNA Technologies; Коралвилл, Айова). Например, олигонуклеотиды РНК синтезируют с помощью твердофазной фосфорамидитной химии, снимают защиту и обессоливают на колонках NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech;
30 Пискатауэй, Нью-Джерси) с помощью стандартных методик. (Damha & Olgivie (1993) METHODS MOL. BIOL. 20:81-114; Wincott *et al.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2677-84). Олигомеры очищают с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (IE-HPLC) на колонке Amersham Source 15Q (1,0 см × 25 см; Amersham Pharmacia Biotech) с использованием 15-минутного ступенчатого линейного градиента.

Градиент варьируется от 90:10 буферов А:В до 52:48 буферов А:В, при этом буфер А представляет собой 100 мМ Tris, рН 8,5, а буфер В представляет собой 100 мМ Tris, рН 8,5, 1 М NaCl. Образцы контролировали при 260 нм и пики, соответствующие полноразмерным олигонуклеотидам, собирали, объединяли, обессоливали на колонках NAP-5 и лиофилизировали.

[0191] Чистоту каждого олигомера определяли с помощью капиллярного электрофореза (CE) на приборе Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Фуллертон, Калифорния). Капилляры CE имеют внутренний диаметр 100 мкм и содержат гель ssДНК 100R (Beckman-Coulter). Обычно около 0,6 нмоль олигонуклеотида вводили в капилляр, пропускали в электрическом поле 444 В/см и определяли по поглощению УФ-излучения при 260 нм. Денатурирующий рабочий буфер Tris-борат-7 М-мочевину приобретали у Beckman-Coulter. Получали олигорибонуклеотиды со степенью чистоты по меньшей мере 90% по оценке CE для использования в экспериментах, описанных ниже. Идентичность соединения верифицировали с помощью времяпролетной масс-спектрографии с лазерной десорбцией и ионизацией с использованием матрицы (MALDI-TOF) на биоспектрометрической рабочей станции Voyager DE™ (Applied Biosystems; Фостер-Сити, Калифорния) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Получали относительные молекулярные массы всех олигомеров, часто в пределах 0,2% от ожидаемой молекулярной массы.

[0192] *Приготовление дуплексов*

[0193] ssRNA олигомеры ресуспендировали (*например*, при концентрации 100 мкМ) в дуплексном буфере, состоящем из 100 мМ ацетата калия, 30 мМ HEPES, рН 7,5. Комплементарные смысловые и антисмысловые цепи смешивали в равных молярных количествах с получением конечного раствора, например, 50 мкМ дуплекса. Образцы нагревали до 100° С в течение 5 минут в РНК-буфере (IDT) и давали им остыть до комнатной температуры перед использованием. ds РНК олигонуклеотиды хранили при -20 °С. ss РНК олигомеры хранили лиофилизированными или в воде без нуклеаз при -80 °С.

Пример 2: Ингибирование экспрессии *LPA* олигонуклеотидами для RNAi *in vitro*

[0194] *Идентификация последовательности-мишени мРНК LPA*

[0195] Для идентификации ингибиторов олигонуклеотидов для RNAi для экспрессии *LPA* применяли компьютерный алгоритм для компьютерного получения последовательностей-мишеней *LPA*, пригодных для анализа ингибирования экспрессии *LPA* посредством пути RNAi. Алгоритм предоставляет последовательности направляющих (антисмысловых) цепей олигонуклеотидов для RNAi, каждая из которых имеет область комплементарности

подходящей последовательности-мишени *LPA* мРНК *LPA* человека (например, SEQ ID NO: 1; **таблица 1**). Некоторые из последовательностей направляющих цепей, идентифицированных с помощью алгоритма, также комплементарны соответствующей последовательности-мишени *LPA* мРНК *LPA* обезьяны (SEQ ID NO: 2; **таблица 1**).

5 Получали олигонуклеотиды для RNAi (в формате олигонуклеотидов DsiRNA) (**таблица 2**), каждый из которых имел уникальную направляющую цепь, имеющую область комплементарности последовательности-мишени *LPA*, идентифицированной с помощью алгоритма. Сопровождающие (смысловые) цепи DsiRNA, представленные в **таблице 2**, содержат уникальную последовательность мРНК *LPA* человека, идентифицированную с
10 помощью алгоритма.

[0196] **Таблица 1:** Последовательности мРНК человека и NHP (мыши)

Вид	GenBank, № эталон. послед	SEQ ID NO:
Человек (Hs)	NM_005577.3	1
Яванский макак (Mf)	XM_015448517.1	2
Макак-резус	XM_028847001.1	3

[0197] **Таблица 2:** DsiRNA, нацеленные на мРНК *LPA* и контроли, оцениваемые в клетках

DsiR NA	Кодирующая (смысловая)	SEQ ID NO:	Направляющая (антисмысловая)	SEQ ID NO:	Последовательность-мишень	SEQ ID NO:
LPA-125	CUGAGCAAAGCCA UGUGGUACAGGA	4	UCCUGUACCAC AUGGCUUUGCU CAGGU	404	CUGAGCA AAGCCAU GUGGU	804
LPA-128	AGCAAAGCCAUGU GGUCCAAGAUTG	5	CAAUCUUGGAC CACAUGGCUUU GCUCA	405	AGCAAAG CCAUGUG GUCCA	805
LPA-132	AAGCCAUGUGGUC CAGGAUAGCUAC	6	GUAGCUAUCCU GGACCACAUGG CUUUG	406	AAGCCAU GUGGUCC AGGAU	806
LPA-133	AGCCAUGUGGUCC AGGAUUACUACC	7	GGUAGUAAUCC UGGACCACAUG GCUUU	407	AGCCAUG UGGUCCA GGAUU	807

LPA-134	GCCAUGUGGUCCA GGAUUGAUACCA	8	UGGUAUCAAUC CUGGACCACAU GGCUU	408	GCCAUGU GGUCCAG GAUUG	808
LPA-135	CCAUGUGGUCCAG GAUUGCAACCAT	9	AUGGUUGCAAU CCUGGACCACA UGGCU	409	CCAUGUG GUCCAGG AUUGC	809
LPA-136	CAUGUGGUCCAGG AUUGC UACCATG	10	CAUGGUAGCAA UCCUGGACCAC AUGGC	410	CAUGUGG UCCAGGA UUGCU	810
LPA-137	AUGUGGUCCAGGA UUGC UACAUGG	11	CCAUGUUAGCA AUCCUGGACCA CAUGG	411	AUGUGGU CCAGGAU UGC UA	811
LPA-138	UGUGGUCCAGGAU UGC UACAAUGGT	12	ACCAUUGUAGC AAUCCUGGACC ACAUG	412	UGUGGUC CAGGAUU GCUAC	812
LPA-160	GGUGAUGGACAGA GUUAUCAAGGCA	13	UGCCUUGAUAA CUCUGUCCAUC ACCAU	413	GGUGAUG GACAGAG UUAUC	813
LPA-190	UCCACCACUGUCAC AGGAAAGACCT	14	AGGUCUUUCCU GUGACAGUGGU GGAGU	414	UCCACCAC UGUCACA GGAA	814
LPA-191	CCACCACUGUCACA GGAAGAACCTG	15	CAGGUUCUUCU UGUGACAGUGG UGGAG	415	CCACCACU GUCACAG GAAG	815
LPA-197	CUGUCACAGGAAG GACCUGACAAGC	16	GCUUGUCAGGU CCUUCCUGUGA CAGUG	416	CUGUCACA GGAAGGA CCUG	816
LPA-205	GGAAGGACCUGCC AAGCUUAGUCAT	17	AUGACUAAGCU UGGCAGGUCCU UCCUG	417	GGAAGGA CCUGCCAA GCUU	817
LPA-206	GAAGGACCUGCCA AGCUUGAUCATC	18	GAUGAUCAAGC UUGGCAGGUCC UCCU	418	GAAGGAC CUGCCAAG CUUG	818

LPA-208	AGGACCUGCCAAGC UUGGUAAUCTA	19	UAGAUUACCAA GCUUGGCAGGU CCUUC	419	AGGACCU GCCAAGCU UGGU	819
LPA-209	GGACCUGCCAAGCU UGGUCAUCUAT	20	AUAGAUGACCA AGCUUGGCAGG UCCUU	420	GGACCUGC CAAGCUU GGUC	820
LPA-210	GACCUGCCAAGCUU GGUCAACUATG	21	CAUAGUUGACC AAGCUUGGCAG GUCCU	421	GACCUGCC AAGCUUG GUCA	821
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUG GUCAUAUAUGA	22	UCAUAUAUGAC CAAGCUUGGCA GGUCC	422	ACCUGCCA AGCUUGG UCAU	822
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGG UCAUCAUGAC	23	GUCAUUGAUGA CCAAGCUUGGC AGGUC	423	CCUGCCAA GCUUGGU CAUC	823
LPA-219	AGCUUGGUCAUCU AUGACAACACAT	24	AUGUGUUGUCA UAGAUGACCAA GCUUG	424	AGCUUGG UCAUCUA UGACA	824
LPA-225	GUCAUCUAUGACA CCACAUAACAT	25	AUGUUUAUGUG GUGUCAUAGAU GACCA	425	GUCAUCU AUGACACC ACAU	825
LPA-258	CACAGAAAACUACC CAAUACUGGC	26	GCCAGUAUUUG GGUAGUUUUCU GUGGU	426	CACAGAA AAUACCC AAAU	826
LPA-261	AGAAAACUACCCA AAUGCUAGCUTG	27	CAAGCUAGCAU UUGGGUAGUUU UCUGU	427	AGAAAAC UACCCAAA UGCU	827
LPA-263	AAAACUACCCAAA UGCUGGAUUGAT	28	AUCAAUCCAGC AUUUGGGUAGU UUUCU	428	AAAACUA CCCAAUG CUGG	828
LPA-269	ACCCAAAUGCUGGC UUGAUAAUGAA	29	UUCAUUAUCAA GCCAGCAUUUG GGUAG	429	ACCCAAAU GCUGGCU UGAU	829

LPA-270	CCCAAUGCUGGCU UGAUCAUGAAC	30	GUUCAUGAUCA AGCCAGCAUUU GGGUA	430	CCCAAUG CUGGCUU GAUC	830
LPA-291	GAACUACUGCAGG AAUCCAAAUGCT	31	AGCAUUUGGAU UCCUGCAGUAG UUCAU	431	GAACUAC UGCAGGA AUCCA	831
LPA-295	UACUGCAGGAAUC CAGAUGAUGUGG	32	CCACAUCAUCU GGAUUCCUGCA GUAGU	432	UACUGCA GGAAUCC AGAUG	832
LPA-296	ACUGCAGGAAUCC AGAUGCAGUGGC	33	GCCACUGCAUC UGGAUUCCUGC AGUAG	433	ACUGCAG GAAUCCA GAUGC	833
LPA-298	UGCAGGAAUCCAG AUGCUGAGGCAG	34	CUGCCUCAGCA UCUGGAUUCCU GCAGU	434	UGCAGGA AUCCAGA UGCUG	834
LPA-355	AGGUGGGAGUACU GCAACCAGACGC	35	GCGUCUGGUUG CAGUACUCCCA CCUGA	435	AGGUGGG AGUACUG CAACC	835
LPA-380	AAUGCUCAGACGC AGAAGGAACUGC	36	GCAGUUCCUUC UGCGUCUGAGC AUUGC	436	AAUGCUC AGACGCA GAAGG	836
LPA-417	GACUGUUACCCCGG UCCAAGCCTA	37	UAGGCUUGGAA CCGGGGUAA GUCGG	437	GACUGUU ACCCCGGU UCCA	837
LPA-418	ACUGUUACCCCGGU UCCAAACCUAG	38	CUAGGUUUGGA ACCGGGGUAAC AGUCG	438	ACUGUUA CCCCGGUU CCAA	838
LPA-419	CUGUUACCCCGGUU CCAAGACUAGA	39	UCUAGUCUUGG AACCGGGGUA CAGUC	439	CUGUUACC CCGGUUC AAG	839
LPA-420	UGUUACCCCGGUUC CAAGCAUAGAG	40	CUCUAUGCUUG GAACCGGGGUA ACAGU	440	UGUUACCC CGGUUCCA AGC	840

LPA-421	GUUACCCCGGUUCC AAGCCAAGAGG	41	CCUCUUGGCUU GGAACCGGGU AACAG	441	GUUACCCC GGUUCCA AGCC	841
LPA-422	UUACCCCGGUUCCA AGCCUAGAGGC	42	GCCUCUAGGCU UGGAACCGGG UAACA	442	UUACCCCG GUUCCAA GCCU	842
LPA-423	UACCCCGGUUCCAA GCCUAAAGGCT	43	AGCCUUUAGGC UUGGAACCGGG GUAAC	443	UACCCCGG UUCCAAGC CUA	843
LPA-492	GUGCUACCAUGGU AAUGGAAAGAGT	44	ACUCUUUCCA UACCAUGGUAG CACUC	444	GUGCUACC AUGGUAA UGGA	844
LPA-493	UGCUACCAUGGUA AUGGACAGAGTT	45	AACUCUGUCCA UUACCAUGGUA GCACU	445	UGCUACCA UGGUAAU GGAC	845
LPA-494	GCUACCAUGGUA UGGACAAAGUTA	46	UAACUUUGUCC AUUACCAUGGU AGCAC	446	GCUACCAU GGUAAUG GACA	846
LPA-495	CUACCAUGGUA GGACAGAGUUAT	47	AUAACUCUGUC CAUUACCAUGG UAGCA	447	CUACCAUG GUAAUGG ACAG	847
LPA-496	UACCAUGGUA GACAGAAUUATC	48	GAUAAUUCUGU CCAUUACCAUG GUAGC	448	UACCAUG GUAAUGG ACAGA	848
LPA-497	ACCAUGGUA ACAGAGUAUCG	49	CGAUUUCUCUG UCCAUUACCAU GGUAG	449	ACCAUGG UAAUGGA CAGAG	849
LPA-498	CCAUGGUA CAGAGUAUCGA	50	UCGAUUACUCU GUCCAUAACCA UGGUA	450	CCAUGGU AAUGGAC AGAGU	850
LPA-499	CAUGGUA AGAGUUAUCGAG	51	CUCGAUAACUC UGUCCAUAACC AUGGU	451	CAUGGUA AUGGACA GAGUU	851

LPA-500	AUGGUAAUGGACA GAGUUAACGAGG	52	CCUCGUUAACU CUGUCCAUIAC CAUGG	452	AUGGUAA UGGACAG AGUUA	852
LPA-501	UGGUAAUGGACAG AGUUAUAGAGGC	53	GCCUCUAUAAAC UCUGUCCAUIA CCAUG	453	UGGUAAU GGACAGA GUUAU	853
LPA-502	GGUAAUGGACAGA GUUAUCAAGGCA	54	UGCCUUGAUAA CUCUGUCCAUI ACCAU	454	GGUAAUG GACAGAG UUAUC	854
LPA-503	GUAAUGGACAGAG UUAUCGAGGCAC	55	GUGCCUCGAUA ACUCUGUCCAUI UACCA	455	GUAAUGG ACAGAGU UAUCG	855
LPA-523	GGCACAUAUCCAC CACUGACACAG	56	CUGUGUCAGUG GUGGAGUAUGU GCCUC	456	GGCACAU ACUCCACC ACUG	856
LPA-563	CUUGGUCAUCUAU GACACCACACTC	57	GAGUGUGGUGU CAUAGAUGACC AAGCU	457	CUUGGUC AUCUAUG ACACC	857
LPA-567	GUCAUCUAUGACA CCACACACGCAT	58	AUGCGUGUGUG GUGUCAUAGAU GACCA	458	GUCAUCU AUGACACC ACAC	858
LPA-568	UCAUCUAUGACACC ACACUAGCATA	59	UAUGCUAGUGU GGUGUCAUAGA UGACC	459	UCAUCUA UGACACCA CACU	859
LPA-569	CAUCUAUGACACCA CACUCACAUAG	60	CUAUGUGAGUG UGGUGUCAUAG AUGAC	460	CAUCUAU GACACCAC ACUC	860
LPA-1208	GCACAUAUCCACC ACUGUAACUGG	61	CCAGUUAACAGU GGUGGAGUAUG UGCCU	461	GCACAUAU UCCACCAC UGU	861
LPA-2715	AGCCCCUUAUUGU UAUACGAGGGAT	62	AUCCCUCGUAU AACAAUAAGGG GCUGC	462	AGCCCCU AUUGUUA UACG	862

LPA-2716	GCCCCUUAUUGUU AUACGAAGGATC	63	GAUCCUUCGUA UAACAAUAAGG GGCUG	463	GCCCCUUA UUGUUAU ACGA	863
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGC UCCUUAUGAAC	64	GUUCAUAAGGA GCCUCUAGGCU UGGAA	464	CCAAGCCU AGAGGCU CCUU	864
LPA-2837	AGGCUCCUUCUGA ACAAGCACCAAC	65	GUUGGUGCUUG UUCAGAAGGAG CCUCU	465	AGGCUCCU UCUGAAC AAGC	865
LPA-2900	AUGGACAGAGUUA UCAAGGAACATA	66	UAUGUUCUUG AUAACUCUGUC CAUUU	466	AUGGACA GAGUUAU CAAGG	866
LPA-2901	UGGACAGAGUUUAU CAAGGCACAUAC	67	GUAUGUGCCUU GAUAACUCUGU CCAUU	467	UGGACAG AGUUAUC AAGGC	867
LPA-2902	GGACAGAGUUAUC AAGGCAAUAUCT	68	AGUAUUUGCCU UGAUAACUCUG UCCAU	468	GGACAGA GUUAUCA AGGCA	868
LPA-2903	GACAGAGUUAUCA AGGCACAUACTT	69	AAGUAUGUGCC UUGAUAACUCU GUCCA	469	GACAGAG UUAUCA GGCAC	869
LPA-2904	ACAGAGUUAUCA GGCACAAACUTC	70	GAAGUUUGUGC CUUGAUAACUC UGUCC	470	ACAGAGU UAUCAAG GCACA	870
LPA-2905	CAGAGUUAUCAAG GCACAUACUUCA	71	UGAAGUAUGUG CCUUGAUAACU CUGUC	471	CAGAGUU AUCAAGG CACAU	871
LPA-3004	UACCCAAAUGCUG GCUUGAACAAGA	72	UCUUGUUCAAG CCAGCAUUUGG GUAGU	472	UACCCAAA UGCUGGC UUGA	872
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCU UGAUCAAGAACT	73	AGUUCUUGAUC AAGCCAGCAUU UGGGU	473	CCAAAUGC UGGCUUG AUCA	873

LPA-3023	UCAAGAACUACUG CCGAAAACCAGA	74	UCUGGUUUUCG GCAGUAGUUCU UGAUC	474	UCAAGAA CUACUGCC GAAA	874
LPA-3024	CAAGAACUACUGCC GAAAUACAGAT	75	AUCUGUAUUUC GGCAGUAGUUC UUGAU	475	CAAGAAC UACUGCCG AAAU	875
LPA-3025	AAGAACUACUGCC GAAAUCAAGATC	76	GAUCUUGAUUU CGGCAGUAGUU CUUGA	476	AAGAACU ACUGCCGA AAUC	876
LPA-3027	GAACUACUGCCGA AAUCCAAAUCCT	77	AGGAUUUGGAU UUCGGCAGUAG UUCUU	477	GAACUAC UGCCGAA AUCCA	877
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUC CAGAUACUGTG	78	CACAGUAUCUG GAUUUCGGCAG UAGUU	478	CUACUGCC GAAAUCC AGAU	878
LPA-3051	UGUGGCAGCCCUU GGUGUAAUACA	79	UGUAUUACACC AAGGGGCUGCC ACAGG	479	UGUGGCA GCCCCUUG GUGU	879
LPA-3052	GUGGCAGCCCUUG GUGUUAUACAA	80	UUGUAUAACAC CAAGGGGCUGC CACAG	480	GUGGCAG CCCUUGG UGUU	880
LPA-3053	UGGCAGCCCUUGG UGUAAAACAAC	81	GUUGUUUACA CCAAGGGGCUG CCACA	481	UGGCAGCC CCUUGGU GUUA	881
LPA-3054	GGCAGCCCUUGGU GUUAUACAACA	82	UGUUGUAUAAC ACCAAGGGGCU GCCAC	482	GGCAGCCC CUUGGUG UUAU	882
LPA-3055	GCAGCCCUUGGUG UUAUAAAACAG	83	CUGUUUUUAAA CACCAAGGGGC UGCCA	483	GCAGCCCC UUGGUGU UUAU	883
LPA-3056	CAGCCCUUGGUGU UAUACAACAGA	84	UCUGUUGUAUA ACACCAAGGGG CUGCC	484	CAGCCCUU UGGUGUU AUAC	884

LPA-3057	AGCCCCUUGGUGU UAUACAACAGAT	85	AUCUGUUGUAU AACACCAAGGG GCUGC	485	AGCCCCUU GGUGUUA UACA	885
LPA-3058	GCCCCUUGGUGUU AUACAAAAGATC	86	GAUCUUUUGUA UAACACCAAGG GGCUG	486	GCCCCUUG GUGUUAU ACAA	886
LPA-3059	CCCCUUGGUGUUA UACAACAGAUC	87	GGAUCUGUUGU AUAACACCAAG GGGCU	487	CCCCUUGG UGUUAUA CAAC	887
LPA-3092	GGUGGGAGUACUG CAACCUAACACG	88	CGUGUUAGGUU GCAGUACUCCC ACCUG	488	GGUGGGA GUACUGC AACCU	888
LPA-3093	GUGGGAGUACUGC AACCUGACACGA	89	UCGUGUCAGGU UGCAGUACUCC CACCU	489	GUGGGAG UACUGCA ACCUG	889
LPA-3096	GGAGUACUGCAAC CUGACAAGAUGC	90	GCAUCUUGUCA GGUUGCAGUAC UCCCA	490	GGAGUAC UGCAACCU GACA	890
LPA-3097	GAGUACUGCAACC UGACACAAUGCT	91	AGCAUUGUGUC AGGUUGCAGUA CUCCC	491	GAGUACU GCAACCUG ACAC	891
LPA-3099	GUACUGCAACCUG ACACGAAGCUCA	92	UGAGCUUCGUG UCAGGUUGCAG UACUC	492	GUACUGC AACCUGAC ACGA	892
LPA-3100	UACUGCAACCUGAC ACGAUACUCAG	93	CUGAGUAUCGU GUCAGGUUGCA GUACU	493	UACUGCA ACCUGACA CGAU	893
LPA-3101	ACUGCAACCUGACA CGAUGAUCAGA	94	UCUGAUCAUCG UGUCAGGUUGC AGUAC	494	ACUGCAAC CUGACACG AUG	894
LPA-3102	CUGCAACCUGACAC GAUGCACAGAT	95	AUCUGUGCAUC GUGUCAGGUUG CAGUA	495	CUGCAACC UGACACG AUGC	895

LPA-3103	UGCAACCUGACACG AUGCUAAGATG	96	CAUCUUAGCAU CGUGUCAGGUU GCAGU	496	UGCAACCU GACACGA UGCU	896
LPA-3105	CAACCUGACACGAU GCUCAA AUGCA	97	UGCAUUUGAGC AUCGUGUCAGG UUGCA	497	CAACCUGA CACGAUGC UCA	897
LPA-3107	ACCUGACACGAUGC UCAGAAGCAGA	98	UCUGCUUCUGA GCAUCGUGUCA GGUUG	498	ACCUGACA CGAUGCUC AGA	898
LPA-3108	CCUGACACGAUGCU CAGAUACAGAA	99	UUCUGUAUCUG AGCAUCGUGUC AGGUU	499	CCUGACAC GAUGCUC AGAU	899
LPA-3109	CUGACACGAUGCUC AGAUGAAGAAT	100	AUUCUUCAUCU GAGCAUCGUGU CAGGU	500	CUGACACG AUGCUC GAUG	900
LPA-3110	UGACACGAUGCUC AGAUGCAGAATG	101	CAUUCUGCAUC UGAGCAUCGUG UCAGG	501	UGACACG AUGCUC GAUGC	901
LPA-3111	GACACGAUGCUC GAUGC AAAUGG	102	CCAUUUUGCAU CUGAGCAUCGU GUCAG	502	GACACGA UGCUCAG AUGCA	902
LPA-3112	ACACGAUGCUCAG AUGCAGAAUGGA	103	UCCAUUCUGCA UCUGAGCAUCG UGUCA	503	ACACGAU GCUCAGA UGCAG	903
LPA-3113	CACGAUGCUCAGA UGCAGAAUGGAC	104	GUCCAUUCUGC AUCUGAGCAUC GUGUC	504	CACGAUGC UCAGAUG CAGA	904
LPA-3229	UGC UACUACCAU AUGGACAGAGTT	105	AACUCUGUCCA UAAUGGUAGUA GCAGU	505	UGC UACU ACCAUUA UGGAC	905
LPA-3230	GCUACUACCAUUA UGGACAAAGUTA	106	UAACUUUGUCC AUA AUGGUAGU AGCAG	506	GCUACUAC CAUUAUG GACA	906

LPA-3231	CUACUACCAUUAU GGACAGAGUUAC	107	GUAACUCUGUC CAUAAUGGUAG UAGCA	507	CUACUACC AUUAUGG ACAG	907
LPA-3232	UACUACCAUUAUG GACAGAAUUACC	108	GGUAAUUCUGU CCAUA AUGGUA GUAGC	508	UACUACCA UUAUGGA CAGA	908
LPA-3233	ACUACCAUUAUGG ACAGAGAUACCG	109	CGGUAUCUCUG UCCAUA AUGGU AGUAG	509	ACUACCAU UAUGGAC AGAG	909
LPA-3234	CUACCAUUAUGGA CAGAGUAACCGA	110	UCGGUUACUCU GUCCAUA AUGG UAGUA	510	CUACCAU AUGGACA GAGU	910
LPA-3235	UACCAUUAUGGAC AGAGUUACCGAG	111	CUCGGUAACUC UGUCCAUA AUG GUAGU	511	UACCAU AUGGACA GAGUU	911
LPA-3236	ACCAUUAUGGACA GAGUUAACGAGG	112	CCUCGUUAACU CUGUCCAUA AU GGUAG	512	ACCAUUA UGGACAG AGUUA	912
LPA-3257	GAGGCACAUACUCC ACCACAGUCAC	113	GUGACUGUGGU GGAGUAUGUGC CUCGG	513	GAGGCAC AUACUCCA CCAC	913
LPA-3267	CUCCACCACUGUCA CAGGAAGA ACT	114	AGUUCUUCUG UGACAGUGGUG GAGUA	514	CUCCACCA CUGUCACA GGA	914
LPA-3280	ACAGGAAGA ACUU GCCAAGAUUGGT	115	ACCAAUCUUGG CAAGUUCUUC UGUGA	515	ACAGGAA GAACUUG CCAAG	915
LPA-3281	CAGGAAGA ACUUG CCAAGCAUGGTC	116	GACCAUGCUUG GCAAGUUCUUC CUGUG	516	CAGGAAG AAUUGCC AAGC	916
LPA-3282	AGGAAGA ACUUGC CAAGCUAGGUCA	117	UGACCUAGCUU GGCAAGUUCU CCUGU	517	AGGAAGA ACUUGCCA AGCU	917

LPA-3283	GGAAGAACUUGCC AAGCUUAGUCAT	118	AUGACUAAGCU UGGCAAGUUCU UCCUG	518	GGAAGAA CUUGCCAA GCUU	918
LPA-3284	GAAGAACUUGCCA AGCUUGAUCATC	119	GAUGAUCAAGC UUGGCAAGUUC UCCU	519	GAAGAAC UUGCCAA GCUUG	919
LPA-3285	AAGAACUUGCCAA GCUUGGACAUCT	120	AGAUGUCCAAG CUUGGCAAGUU CUUCC	520	AAGAACU UGCCAAGC UUGG	920
LPA-3286	AGAACUUGCCAAG CUUGGUAAUCTA	121	UAGAUUACCAA GCUUGGCAAGU UCUUC	521	AGAACUU GCCAAGCU UGGU	921
LPA-3287	GAACUUGCCAAGC UUGGUCAUCUAT	122	AUAGAUGACCA AGCUUGGCAAG UUCUU	522	GAACUUG CCAAGCUU GGUC	922
LPA-3288	AACUUGCCAAGCU UGGUCAACUATG	123	CAUAGUUGACC AAGCUUGGCAA GUUCU	523	AACUUGCC AAGCUUG GUCA	923
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUU GGUCAUAUAUGA	124	UCAUAUAUGAC CAAGCUUGGCA AGUUC	524	ACUUGCCA AGCUUGG UCAU	924
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUG GUCAUCAUAUGAC	125	GUCAUUGAUGA CCAAGCUUGGC AAGUU	525	CUUGCCAA GCUUGGU CAUC	925
LPA-3291	UUGCCAAGCUUGG UCAUCUAUGACA	126	UGUCAUAGAUG ACCAAGCUUGG CAAGU	526	UUGCCAA GCUUGGU CAUCU	926
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGU CAUCUAAGACAC	127	GUGUCUUAGAU GACCAAGCUUG GCAAG	527	UGCCAAGC UUGGUCA UCUA	927
LPA-3298	GCUUGGUCAUCUA UGACACAACACC	128	GGUGUUGUGUC AUAGAUGACCA AGCUU	528	GCUUGGU CAUCUAU GACAC	928

LPA-3300	UUGGUCAUCUAUG ACACCAAACCAG	129	CUGGUUUGGUG UCAUAGAUGAC CAAGC	529	UUGGUCA UCUAUGA CACCA	929
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGA CACCACACCAGC	130	GCUGGUGUGGU GUCAUAGAUGA CCAAG	530	UGGUCAU CUAUGAC ACCAC	930
LPA-3303	GUCAUCUAUGACA CCACACAAGCAT	131	AUGCUUGUGUG GUGUCAUAGAU GACCA	531	GUCAUCU AUGACACC ACAC	931
LPA-3305	CAUCUAUGACACCA CACCAACAUAG	132	CUAUGUUGGUG UGGUGUCAUAG AUGAC	532	CAUCUAU GACACCAC ACCA	932
LPA-3306	AUCUAUGACACCAC ACCAGAAUAGT	133	ACUAUUCUGGU GUGGUGUCAUA GAUGA	533	AUCUAUG ACACCACA CCAG	933
LPA-3308	CUAUGACACCACAC CAGCAAAGUCG	134	CGACUUUGCUG GUGUGGUGUCA UAGAU	534	CUAUGAC ACCACACC AGCA	934
LPA-3329	GUCGGACCCCAGAA AACUAACCAAA	135	UUUGGUUAGUU UUCUGGGGUCC GACUA	535	GUCGGACC CCAGAAA ACUA	935
LPA-3330	UCGGACCCCAGAAA ACUACACAAAT	136	AUUUGUGUAGU UUUCUGGGGUC CGACU	536	UCGGACCC CAGAAAA CUAC	936
LPA-3340	GAAAACUACCCAA AUGCUGACCUGA	137	UCAGGUCAGCA UUUGGGUAGUU UUCUG	537	GAAAACU ACCCAAAU GCUG	937
LPA-3391	GCUGAGAUUCGCCC UUGGUAAUACA	138	UGUAAUACCAA GGGCGAAUCUC AGCAU	538	GCUGAGA UUCGCCCU UGGU	938
LPA-3392	CUGAGAUUCGCCCU UGGUGAUACAC	139	GUGUAUCACCA AGGGCGAAUCU CAGCA	539	CUGAGAU UCGCCCUU GGUG	939

LPA-3394	GAGAUUCGCCCUU GGUGUUACACCA	140	UGGUGUAACAC CAAGGGCGAAU CUCAG	540	GAGAUUC GCCCUUGG UGUU	940
LPA-3395	AGAUUCGCCCUUG GUGUUAACCAT	141	AUGGUUUAACA CCAAGGGCGAA UCUCA	541	AGAUUCG CCCUUGGU GUUA	941
LPA-3398	UUCGCCCUUGGUG UUACACAAUGGA	142	UCCAUUGUGUA ACACCAAGGGC GAAUC	542	UUCGCCCU UGGUGUU ACAC	942
LPA-3404	CUUGGUGUUACAC CAUGGAACCCAG	143	CUGGGUCCA GGUGUAACACC AAGGG	543	CUUGGUG UUACACCA UGGA	943
LPA-3405	UUGGUGUUACACC AUGGAUACCAGT	144	ACUGGUAUCCA UGGUGUAACAC CAAGG	544	UUGGUGU UACACCAU GGAU	944
LPA-3406	UGGUGUUACACCA UGGAUCACAGTG	145	CACUGUGAUCC AUGGUGUAACA CCAAG	545	UGGUGUU ACACCAUG GAUC	945
LPA-3407	GGUGUUACACCAU GGAUCCAAGUGT	146	ACACUUGGAUC CAUGGUGUAAC ACCAA	546	GGUGUUA CACCAUGG AUCC	946
LPA-3409	UGUUACACCAUGG AUCCCAAUGUCA	147	UGACAUUGGGA UCCAUGGUGUA ACACC	547	UGUUACA CCAUGGA UCCCA	947
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCC UUGCAAUCUCA	148	UGAGAUUUGCA AGGACACUUGA UUCUG	548	GAAUCA GUGUCCU UGCAA	948
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCU UGCAACACUCAC	149	GUGAGUGUUGC AAGGACACUUG AUUCU	549	AAUCAAG UGUCCU GCAAC	949
LPA-3474	AUCAAGUGUCCU GCAACUAUCACG	150	CGUGAUAGUUG CAAGGACACU GAUUC	550	AUCAAGU GUCCUUGC AACU	950

LPA-3584	AUGGACAGAGUUA UCGAGGAUCATT	151	AAUGAUCCUCG AUAACUCUGUC CAUCA	551	AUGGACA GAGUUAU CGAGG	951
LPA-3585	UGGACAGAGUUAU CGAGGCACAUTC	152	GAAUGUGCCUC GAUAACUCUGU CCAUC	552	UGGACAG AGUUAUC GAGGC	952
LPA-3655	ACACCACACUGGCA UCAGAAGACAA	153	UUGUCUUCUGA UGCCAGUGUGG UGUCA	553	ACACCACA CUGGCAUC AGA	953
LPA-3747	UUGGUGUUAUACC AUGGAUACCAAT	154	AUUGGUAUCCA UGGUUAACAC CAAGG	554	UUGGUGU UAUACCA UGGAU	954
LPA-3748	UGGUGUUAUACCA UGGAUCACAATG	155	CAUUGUGAUCC AUGGUUAACA CCAAG	555	UGGUGUU AUACCAU GGAUC	955
LPA-3749	GGUGUUAUACCAU GGAUCCAAAUGT	156	ACAUUUGGAUC CAUGGUUAUAC ACCAA	556	GGUGUUA UACCAUG GAUCC	956
LPA-3750	GUGUUAUACCAUG GAUCCCAAUGTC	157	GACAUUGGGAU CCAUGGUUAUA CACCA	557	GUGUUAU ACCAUGG AUCCC	957
LPA-3773	UCAGAUGGGAGUA CUGCAAACUGAC	158	GUCAGUUUGCA GUACUCCCAUC UGACA	558	UCAGAUG GGAGUAC UGCAA	958
LPA-3776	GAUGGGAGUACUG CAACCUAACACA	159	UGUGUUAGGUU GCAGUACUCCC AUCUG	559	GAUGGGA GUACUGC AACCU	959
LPA-3777	AUGGGAGUACUGC AACCUGACACAA	160	UUGUGUCAGGU UGCAGUACUCC CAUCU	560	AUGGGAG UACUGCA ACCUG	960
LPA-3778	UGGGAGUACUGCA ACCUGAAACAAT	161	AUUGUUUCAGG UUGCAGUACUC CCAUC	561	UGGGAGU ACUGCAAC CUGA	961

LPA-3779	GGGAGUACUGCAA CCUGACACAATG	162	CAUUGUGUCAG GUUGCAGUACU CCCAU	562	GGGAGUA CUGCAACC UGAC	962
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAA CAAGCAACAACG	163	CGUUGUUGCUU GUUCAGAAACA GCCGU	563	GGCUGUU UCUGAAC AAGCA	963
LPA-3844	GUUUCUGAACAAG CACCAAAGGAGC	164	GCUCCUUUGGU GCUUGUUCAGA AACAG	564	GUUUCUG AACAAGC ACCAA	964
LPA-3927	CUCCACCACUGUUA CAGGAAGGACA	165	UGUCCUUCUG UAACAGUGGUG GAGAA	565	CUCCACCA CUGUAC AGGA	965
LPA-3928	UCCACCACUGUUAC AGGAAAGACAT	166	AUGUCUUUCCU GUAACAGUGGU GGAGA	566	UCCACCAC UGUUACA GGAA	966
LPA-3929	CCACCACUGUUACA GGAAGAACATG	167	CAUGUUCUUC UGUAACAGUGG UGGAG	567	CCACCACU GUUACAG GAAG	967
LPA-3972	GACACCACACUGGC AUCAGAGAACC	168	GGUUCUCUGAU GCCAGUGUGGU GUCAU	568	GACACCAC ACUGGCA UCAG	968
LPA-3973	ACACCACACUGGCA UCAGAAAACCA	169	UGGUUUUCUGA UGCCAGUGUGG UGUCA	569	ACACCACA CUGGCAUC AGA	969
LPA-3999	AGAAUACUACCCA AAUGGUAGCCTG	170	CAGGCUACCAU UUGGGUAGUAU UCUGU	570	AGAAUAC UACCCAAA UGGU	970
LPA-4000	GAAUACUACCCAA AUGGUGACCUGA	171	UCAGGUCACCA UUUGGGUAGUA UUCUG	571	GAAUACU ACCCAAU GGUG	971
LPA-4001	AAUACUACCCAAA UGGUGGACUGAC	172	GUCAGUCCACC AUUUGGGUAGU AUUCU	572	AAUACUA CCCAAUG GUGG	972

LPA-4185	UCCUUCUGAAGAA GCACCAACUGAA	173	UUCAGUUGGUG CUUCUUCAGAA GGAAG	573	UCCUUCUG AAGAAGC ACCA	973
LPA-4186	CCUUCUGAAGAAG CACCAAUGAAA	174	UUUCAUUUGGU GCUUCUUCAGA AGGAA	574	CCUUCUGA AGAAGCA CCAA	974
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGC ACCAACAGAAAA	175	UUUUCUGUUGG UGCUUCUUCAG AAGGA	575	CUUCUGA AGAAGCA CCAAC	975
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCA CCAACUAAAAAC	176	GUUUUUAGUUG GUGCUUCUUCA GAAGG	576	UUCUGAA GAAGCACC AACU	976
LPA-4189	UCUGAAGAAGCAC CAACUGAAAACA	177	UGUUUUCAGUU GGUGCUUCUUC AGAAG	577	UCUGAAG AAGCACCA ACUG	977
LPA-4190	CUGAAGAAGCACC AACUGAAAACAG	178	CUGUUUUCAGU UGGUGCUUCUU CAGAA	578	CUGAAGA AGCACCAA CUGA	978
LPA-4191	UGAAGAAGCACCA ACUGAAAACAGC	179	GCUGUUUUCAG UUGGUGCUUCU UCAGA	579	UGAAGAA GCACCAAC UGAA	979
LPA-4192	GAAGAAGCACCAA CUGAAAACAGCA	180	UGCUGUUUUCA GUUGGUGCUUC UUCAG	580	GAAGAAG CACCAACU GAAA	980
LPA-4193	AAGAAGCACCAAC UGAAAAAAGCAC	181	GUGCUUUUUUC AGUUGGUGCUU CUUCA	581	AAGAAGC ACCAACUG AAAA	981
LPA-4194	AGAAGCACCAACU GAAAACAGCACT	182	AGUGCUGUUUU CAGUUGGUGCU UCUUC	582	AGAAGCA CCAACUGA AAAC	982
LPA-4195	GAAGCACCAACUG AAAACAACACTG	183	CAGUGUUGUUU UCAGUUGGUGC UUCUU	583	GAAGCACC AACUGAA AACA	983

LPA-4196	AAGCACCAACUGA AAACAGAACUGG	184	CCAGUUCUGUU UUCAGUUGGUG CUUCU	584	AAGCACCA ACUGAAA ACAG	984
LPA-4239	AGGUGAUGGACAG AGUUAUAGAGGC	185	GCCUCUAUAAC UCUGUCCAUCA CCUCG	585	AGGUGAU GGACAGA GUUAU	985
LPA-4269	CUCCACCACUAUCA CAGGAAGAACA	186	UGUUCUUCUG UGAUAGUGGUG GAGAG	586	CUCCACCA CUAUCACA GGA	986
LPA-4270	UCCACCACUAUCAC AGGAAAAACAT	187	AUGUUUUUCCU GUGAUAGUGGU GGAGA	587	UCCACCAC UAUCACA GGAA	987
LPA-4271	CCACCACUAUCACA GGAAGAACATG	188	CAUGUUCUUC UGUGAUAGUGG UGGAG	588	CCACCACU AUCACAG GAAG	988
LPA-4272	CACCACUAUCACAG GAAGAACAUGT	189	ACAUGUUCUUC CUGUGAUAGUG GUGGA	589	CACCACUA UCACAGG AAGA	989
LPA-4273	ACCACUAUCACAGG AAGAAAUGTC	190	GACAUUUUCUU CCUGUGAUAGU GGUGG	590	ACCACUAU CACAGGA AGAA	990
LPA-4274	CCACUAUCACAGGA AGAACAUGUCA	191	UGACAUGUUCU UCCUGUGAUAG UGGUG	591	CCACUAUC ACAGGAA GAAC	991
LPA-4275	CACUAUCACAGGA AGAACAAGUCAG	192	CUGACUUGUUC UUCCUGUGAUA GUGGU	592	CACUAUCA CAGGAAG AACA	992
LPA-4276	ACUAUCACAGGAA GAACAUAUCAGT	193	ACUGAUAUGUU CUUCCUGUGAU AGUGG	593	ACUAUCAC AGGAAGA ACAU	993
LPA-4277	CUAUCACAGGAAG AACAUGACAGTC	194	GACUGUCAUGU UCUCCUGUGA UAGUG	594	CUAUCACA GGAAGAA CAUG	994

LPA-4278	UAUCACAGGAAGA ACAUGUAAGUCT	195	AGACUUACAUG UUCUUCCUGUG AUAGU	595	UAUCACA GGAAGAA CAUGU	995
LPA-4279	AUCACAGGAAGAA CAUGUCAGUCTT	196	AAGACUGACAU GUUCUUCCUGU GAUAG	596	AUCACAG GAAGAAC AUGUC	996
LPA-4280	UCACAGGAAGAAC AUGUCAAUCUTG	197	CAAGAUUGACA UGUUCUUCCUG UGAUA	597	UCACAGG AAGAACA UGUCA	997
LPA-4281	CACAGGAAGAACA UGUCAGACUUGG	198	CCAAGUCUGAC AUGUUCUCCU GUGAU	598	CACAGGA AGAACA GUCAG	998
LPA-4282	ACAGGAAGAACA GUCAGUAUUGGT	199	ACCAAUACUGA CAUGUUCUCC UGUGA	599	ACAGGAA GAACAUG UCAGU	999
LPA-4285	GGAAGAACAUGUC AGUCUAGUCGT	200	ACGACUAAGAC UGACAUGUUCU UCCUG	600	GGAAGAA CAUGUCA GUCUU	1000
LPA-4286	GAAGAACAUGUCA GUCUUGAUCGTC	201	GACGAUCAAGA CUGACAUGUUC UCCU	601	GAAGAAC AUGUCAG UCUUG	1001
LPA-4287	AAGAACAUGUCAG UCUUGGACGUCT	202	AGACGUCCAAG ACUGACAUGUU CUUCC	602	AAGAACA UGUCAGU CUUGG	1002
LPA-4288	AGAACAUGUCAGU CUUGGUAGUCTA	203	UAGACUACCAA GACUGACAUGU UCUUC	603	AGAACA GUCAGUC UUGGU	1003
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAU CCCAUUAUACTA	204	UAGUAUAAUGG GAUCCUCCGAU GCCAA	604	GGCAUCG GAGGAUC CCAUA	1004
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGC UGGCCUAACCAG	205	CUGGUUAGGCC AGCAUUUGGAU AGUAU	605	ACUAUCCA AAUGCUG GCCU	1005

LPA-4517	GCACAGAGGCUCCU UCUGAACAAGC	206	GCUUGUUCAGA AGGAGCCUCUG UGCUU	606	GCACAGA GGCUCCUU CUGA	1006
LPA-4527	UCCUUCUGAACAA GCACCAACUGAG	207	CUCAGUUGGUG CUUGUUCAGAA GGAGC	607	UCCUUCUG AACAAAGC ACCA	1007
LPA-4528	CCUUCUGAACAAAGC ACCACAUGAGA	208	UCUCAUGUGGU GCUUGUUCAGA AGGAG	608	CCUUCUGA ACAAGCAC CAC	1008
LPA-4529	CUUCUGAACAAAGC ACCACCAGAGAA	209	UUCUCUGGUGG UGCUUGUUCAG AAGGA	609	CUUCUGA ACAAGCAC CACC	1009
LPA-4530	UUCUGAACAAAGCA CCACCUAAGAAA	210	UUUCUUAGGUG GUGCUUGUUCA GAAGG	610	UUCUGAA CAAGCACC ACCU	1010
LPA-4531	UCUGAACAAAGCACC ACCUGAGAAAA	211	UUUUCUCAGGU GGUGCUUGUUC AGAAG	611	UCUGAAC AAGCACCA CCUG	1011
LPA-4532	CUGAACAAAGCACCA CCUGAAAAAAG	212	CUUUUUUCAGG UGGUGCUUGUU CAGAA	612	CUGAACAA AGCACCAC CUGA	1012
LPA-4533	UGAACAAAGCACCAC CUGAGAAAAGC	213	GCUUUUCUCAG GUGGUGCUUGU UCAGA	613	UGAACAA GCACCACC UGAG	1013
LPA-4534	GAACAAGCACCACC UGAGAAAAGCC	214	GGCUUUUCUCA GGUGGUGCUUG UUCAG	614	GAACAAG CACCACCU GAGA	1014
LPA-4535	AACAAGCACCACCU GAGAAAAGCCC	215	GGGCUUUUCUC AGGUGGUGCUU GUUCA	615	AACAAGC ACCACCUG AGAA	1015
LPA-4537	CAAGCACCACCUGA GAAAAACCCTG	216	CAGGGUUUUUC UCAGGUGGUGC UUGUU	616	CAAGCACC ACCUGAG AAAA	1016

LPA-4538	AAGCACCACCUGAG AAAAGACCUGT	217	ACAGGUCUUUU CUCAGGUGGUG CUUGU	617	AAGCACCA CCUGAGA AAAG	1017
LPA-4539	AGCACCACCUGAGA AAAGCACUGTG	218	CACAGUGCUIIU UCUCAGGUGGU GCUUG	618	AGCACCAC CUGAGAA AAGC	1018
LPA-4547	CUGAGAAAAGCCC UGUGGUACAGGA	219	UCCUGUACCAC AGGGCUUUUCU CAGGU	619	CUGAGAA AAGCCCUG UGGU	1019
LPA-4556	GCCCUGUGGUCCAG GAUUGAUACCA	220	UGGUAUCAAUUC CUGGACCACAG GGCUU	620	GCCCUGUG GUCCAGG AUUG	1020
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGA UUGCUAACAUGG	221	CCAUGUUAGCA AUCCUGGACCA CAGGG	621	CUGUGGU CCAGGAU UGCUA	1021
LPA-4611	CUCCACCACUGUCA CAGGAAGGACC	222	GGUCCUUCUG UGACAGUGGUG GAGGA	622	CUCCACCA CUGUCACA GGA	1022
LPA-4612	UCCACCACUGUCAC AGGAAAGACCT	223	AGGUCUUUCCU GUGACAGUGGU GGAGG	623	UCCACCAC UGUCACA GGAA	1023
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUA UGAUACAACACT	224	AGUGUUGUAUC AUAGAUGACCA AGAUU	624	UCUUGGU CAUCUAU GAUAC	1024
LPA-4643	CUUGGUCAUCUAU GAUACCACACTG	225	CAGUGUGGUUAU CAUAGAUGACC AAGAU	625	CUUGGUC AUCUAUG AUACC	1025
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUG AUACCAAACUGG	226	CCAGUUUGGUA UCAUAGAUGAC CAAGA	626	UUGGUCA UCUAUGA UACCA	1026
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGA UACCACACUGGC	227	GCCAGUGUGGU AUCAUAGAUGA CCAAG	627	UGGUCAU CUAUGAU ACCAC	1027

LPA-4646	GGUCAUCUAUGAU ACCACAAUGGCA	228	UGCCAUUGUGG UAUCAUAGAUG ACCAA	628	GGUCAUC UAUGAUA CCACA	1028
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUA CCACACAGGCAT	229	AUGCCUGUGUG GUAUCAUAGAU GACCA	629	GUCAUCU AUGAUAC CACAC	1029
LPA-4648	UCAUCUAUGAUAC CACACUAGCATC	230	GAUGCUAGUGU GGUAUCAUAGA UGACC	630	UCAUCUA UGAUACC ACACU	1030
LPA-4649	CAUCUAUGAUACC ACACUGACAUCA	231	UGAUGUCAGUG UGGUAUCAUAG AUGAC	631	CAUCUAU GAUACCAC ACUG	1031
LPA-4650	AUCUAUGAUACCA CACUGGAAUCAG	232	CUGAUUCCAGU GUGGUAUCAUA GAUGA	632	AUCUAUG AUACCACA CUGG	1032
LPA-4651	UCUAUGAUACCAC ACUGGCAUCAGA	233	UCUGAUGCCAG UGUGGUAUCAU AGAUG	633	UCUAUGA UACCACAC UGGC	1033
LPA-4652	CUAUGAUACCACAC UGGCAACAGAG	234	CUCUGUUGCCA GUGUGGUAUCA UAGAU	634	CUAUGAU ACCACACU GGCA	1034
LPA-4655	UGAUACCACACUG GCAUCAAAAGGAC	235	GUCCUUUGAUG CCAGUGUGGUA UCAUA	635	UGAUACC ACACUGGC AUCA	1035
LPA-4657	AUACCACACUGGCA UCAGAAGACCC	236	GGGUCUUCUGA UGCCAGUGUGG UAUCA	636	AUACCACA CUGGCAUC AGA	1036
LPA-4673	AGAGGACCCAGAA AAACUAACCAAA	237	UUUGGUUAGUU UUCUGGGGUCC UCUGA	637	AGAGGAC CCCAGAAA ACUA	1037
LPA-4674	GAGGACCCAGAA AACUACACAAAT	238	AUUUGUGUAGU UUUCUGGGGUC CUCUG	638	GAGGACCC CAGAAAA CUAC	1038

LPA-4712	AGAACUACUGCAG GAAUCCAGAUTC	239	GAAUCUGGAUU CCUGCAGUAGU UCUCG	639	AGAACUA CUGCAGG AAUCC	1039
LPA-4715	ACUACUGCAGGAA UCCAGAAUCUGG	240	CCAGAUUCUGG AUUCCUGCAGU AGUUC	640	ACUACUGC AGGAAUC CAGA	1040
LPA-4717	UACUGCAGGAAUC CAGAUUAUGGGA	241	UCCCAUAAUCU GGAUUCCUGCA GUAGU	641	UACUGCA GGAAUCC AGAUU	1041
LPA-4718	ACUGCAGGAAUCC AGAUUCAGGGAA	242	UUCCCUGAAUC UGGAUUCCUGC AGUAG	642	ACUGCAG GAAUCCA GAUUC	1042
LPA-4719	CUGCAGGAAUCCA GAUUCUAGGAAA	243	UUUCCUAGAAU CUGGAUUCCUG CAGUA	643	CUGCAGG AAUCCAG AUUCU	1043
LPA-4720	UGCAGGAAUCCAG AUUCUGAGAAAC	244	GUUUCUCAGAA UCUGGAUUCCU GCAGU	644	UGCAGGA AUCCAGA UUCUG	1044
LPA-4721	GCAGGAAUCCAGA UUCUGGAAAACA	245	UGUUUCCAGA AUCUGGAUUCC UGCAG	645	GCAGGAA UCCAGAU UCUGG	1045
LPA-4724	GGAAUCCAGAUUC UGGGAAACAACC	246	GGUUGUUUCCC AGAAUCUGGAU UCCUG	646	GGAAUCC AGAUUCU GGGAA	1046
LPA-4738	GGGAAACAACCCU GGUGUUACACAA	247	UUGUGUAACAC CAGGGUUGUUU CCCAG	647	GGGAAAC AACCCUGG UGUU	1047
LPA-4739	GGAAACAACCCUG GUGUUAACAAC	248	GUUGUUUAACA CCAGGGUUGUU UCCA	648	GGAAACA ACCCUGGU GUUA	1048
LPA-4771	UGUGUGAGGUGGG AGUACUACAATC	249	GAUUGUAGUAC UCCCACCUCAC ACACG	649	UGUGUGA GGUGGGA GUACU	1049

LPA-4772	GUGUGAGGUGGGA GUACUGAAAUCT	250	AGAUUUCAGUA CUCCCACCUCA CACAC	650	GUGUGAG GUGGGAG UACUG	1050
LPA-4774	GUGAGGUGGGAGU ACUGCAAUCUGA	251	UCAGAUUGCAG UACUCCCACCU CACAC	651	GUGAGGU GGGAGUA CUGCA	1051
LPA-4775	UGAGGUGGGAGUA CUGCAAACUGAC	252	GUCAGUUUGCA GUACUCCCACC UCACA	652	UGAGGUG GGAGUAC UGCAA	1052
LPA-4795	CUGACACAAUGCUC AGAAAAAGAAT	253	AUUCUUUUUCU GAGCAUUGUGU CAGAU	653	CUGACACA AUGCUC GAAA	1053
LPA-4796	UGACACAAUGCUC AGAAACAGAATC	254	GAUUCUGUUUC UGAGCAUUGUG UCAGA	654	UGACACA AUGCUC GAAAC	1054
LPA-4797	GACACAAUGCUC GAAACAAAUCA	255	UGAUUUUGUUU CUGAGCAUUGU GUCAG	655	GACACAA UGCUCAG AAACA	1055
LPA-4798	ACACAAUGCUCAG AAACAGAAUCAG	256	CUGAUUCUGUU UCUGAGCAUUG UGUCA	656	ACACAAU GCUCAGA AACAG	1056
LPA-4799	CACAAUGCUCAGA AACAGAAUCAGG	257	CCUGAUUCUGU UUCUGAGCAU GUGUC	657	CACAAUGC UCAGAAA CAGA	1057
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAA ACAGAAACAGGT	258	ACCUUUUCUG UUUCUGAGCAU UGUGU	658	ACAAUGC UCAGAAA CAGAA	1058
LPA-4801	CAAUGCUCAGAAA CAGAAUAAGGTG	259	CACCUUAUUCU GUUUCUGAGCA UUGUG	659	CAAUGCUC AGAAACA GAU	1059
LPA-4802	AAUGCUCAGAAAC AGAAUCAGGUGT	260	ACACCUGAUUC UGUUUCUGAGC AUUGU	660	AAUGCUC AGAAACA GAAUC	1060

LPA-4803	AUGCUCAGAAACA GAAUCAAGUGTC	261	GACACUUGAUU CUGUUUCUGAG CAUUG	661	AUGCUCA GAAACAG AAUCA	1061
LPA-4804	UGCUCAGAAACAG AAUCAGAUGUCC	262	GGACAUCUGAU UCUGUUUCUGA GCAUU	662	UGCUCAG AAACAGA AUCAG	1062
LPA-4806	CUCAGAAACAGAA UCAGGUAUCCTA	263	UAGGAUACCUG AUUCUGUUUCU GAGCA	663	CUCAGAA ACAGAAU CAGGU	1063
LPA-4808	CAGAAACAGAAUC AGGUGUACUAGA	264	UCUAGUACACC UGAUUCUGUUU CUGAG	664	CAGAAAC AGAAUCA GGUGU	1064
LPA-4809	AGAAACAGAAUCA GGUGUCAUAGAG	265	CUCUAUGACAC CUGAUUCUGUU UCUGA	665	AGAAACA GAAUCAG GUGUC	1065
LPA-4810	GAAACAGAAUCAG GUGUCCAAGAGA	266	UCUCUUGGACA CCUGAUUCUGU UUCUG	666	GAAACAG AAUCAGG UGUCC	1066
LPA-4811	AAACAGAAUCAGG UGUCCUAGAGAC	267	GUCUCUAGGAC ACCUGAUUCUG UUUCU	667	AAACAGA AUCAGGU GUCCU	1067
LPA-4812	AACAGAAUCAGGU GUCCUAAAGACT	268	AGUCUUUAGGA CACCUGAUUCU GUUUC	668	AACAGAA UCAGGUG UCCUA	1068
LPA-4814	CAGAAUCAGGUGU CCUAGAAACUCC	269	GGAGUUUCUAG GACACCUGAUU CUGUU	669	CAGAAUC AGGUGUC CUAGA	1069
LPA-4816	GAAUCAGGUGUCC UAGAGAAUCCCA	270	UGGGAUUCUCU AGGACACCUGA UUCUG	670	GAAUCAG GUGUCCU AGAGA	1070
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUA GAGACUACCACT	271	AGUGGUAGUCU CUAGGACACCU GAUUC	671	AUCAGGU GUCCUAG AGACU	1071

LPA-4822	GGUGUCCUAGAGA CUCCCAAUGUTG	272	CAACAUUGGGA GUCUCUAGGAC ACCUG	672	GGUGUCC UAGAGAC UCCCA	1072
LPA-4827	CCUAGAGACUCCCA CUGUUAUUGCA	273	UGGAAUAACAG UGGGAGUCUCU AGGAC	673	CCUAGAG ACUCCCAC UGUU	1073
LPA-4828	CUAGAGACUCCCAC UGUUGAUCCAG	274	CUGGAUCAACA GUGGGAGUCUC UAGGA	674	CUAGAGA CUCCCACU GUUG	1074
LPA-4829	UAGAGACUCCCACU GUUGUACCAGT	275	ACUGGUACAAC AGUGGGAGUCU CUAGG	675	UAGAGAC UCCCACUG UUGU	1075
LPA-4830	AGAGACUCCCACUG UUGUUACAGTT	276	AACUGUAACAA CAGUGGGAGUC UCUAG	676	AGAGACU CCCACUGU UGUU	1076
LPA-4831	GAGACUCCCACUGU UGUUCAAGUTC	277	GAACUUGAACA ACAGUGGGAGU CUCUA	677	GAGACUCC CACUGUU GUUC	1077
LPA-4832	AGACUCCCACUGUU GUUCCAGUCC	278	GGAACUGGAAC AACAGUGGGAG UCUCU	678	AGACUCCC ACUGUUG UCC	1078
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAG CAGCACAAACTG	279	CAGUUUGUGCU GCUUCAGAAUG AGCCU	679	GCUCAUUC UGAAGCA GCAC	1079
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGC AGCACCAACUGA	280	UCAGUUGGUGC UGCUUCAGAAU GAGCC	680	CUCAUUCU GAAGCAG CACC	1080
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCA GCACCAACUGAG	281	CUCAGUUGGUG CUGCUUCAGAA UGAGC	681	UCAUUCU GAAGCAG CACCA	1081
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAG CACCAAUGAGC	282	GCUCAUUUGGU GCUGCUUCAGA AUGAG	682	CAUUCUG AAGCAGC ACCAA	1082

LPA-4871	AUUCUGAAGCAGC ACCAACAGAGCA	283	UGCUCUGUUGG UGCUGCUUCAG AAUGA	683	AUUCUGA AGCAGCAC CAAC	1083
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCA CCAACUAAGCAA	284	UUGC UUAGUUG GUGCUGCUUCA GAAUG	684	UUCUGAA GCAGCACC AACU	1084
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACC AACUGAGCAAA	285	UUUGCUCAGUU GGUGCUGCUUC AGAAU	685	UCUGAAG CAGCACCA ACUG	1085
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCA ACUGAACAAAC	286	GUUUGUUCAGU UGGUGCUGCUU CAGAA	686	CUGAAGC AGCACCAA CUGA	1086
LPA-4875	UGAAGCAGCACCA ACUGAGAAAACC	287	GGUUUUCUCAG UUGGUGCUGCU UCAGA	687	UGAAGCA GCACCAAC UGAG	1087
LPA-4876	GAAGCAGCACCAAC UGAGCAAACCC	288	GGGUUUGCUC GUUGGUGCUGC UUCAG	688	GAAGCAG CACCAACU GAGC	1088
LPA-4877	AAGCAGCACCAACU GAGCAAACCCC	289	GGGGUUUGCUC AGUUGGUGCUG CUUCA	689	AAGCAGC ACCAACUG AGCA	1089
LPA-4912	CAGUGCUACCAUG GUA AUGACCAGA	290	UCUGGUCAUUA CCAUGGUAGCA CUGCC	690	CAGUGCU ACCAUGG UAAUG	1090
LPA-4913	AGUGCUACCAUGG UAAUGGACAGAG	291	CUCUGUCCA AU ACCAUGGUAGC ACUGC	691	AGUGCUA CCAUGGU AAUGG	1091
LPA-4948	ACAUUCUCCACCAC UGUCA AAGGAA	292	UUCUUUGACA GUGGUGGAGAA UGUGC	692	ACAUUCUC CACCACUG UCA	1092
LPA-4959	CACUGUCACAGGA AGGACAAGUCA	293	UUGACUUGUCC UUCUGUGACA GUGGU	693	CACUGUCA CAGGAAG GACA	1093

LPA-4960	ACUGUCACAGGAA GGACAUAUCAAT	294	AUUGAUAUGUC CUUCCUGUGAC AGUGG	694	ACUGUCAC AGGAAGG ACAU	1094
LPA-4961	CUGUCACAGGAAG GACAUGACAATC	295	GAUUGUCAUGU CCUUCCUGUGA CAGUG	695	CUGUCACA GGAAGGA CAUG	1095
LPA-4962	UGUCACAGGAAGG ACAUGUAAAUCT	296	AGAUUUACAUG UCCUCCUGUG ACAGU	696	UGUCACA GGAAGGA CAUGU	1096
LPA-4963	GUCACAGGAAGGA CAUGUCAAUCTT	297	AAGAUUGACAU GUCCUCCUGU GACAG	697	GUCACAG GAAGGAC AUGUC	1097
LPA-4964	UCACAGGAAGGAC AUGUCAAUUCUTG	298	CAAGAUUGACA UGUCCUCCUG UGACA	698	UCACAGG AAGGACA UGUCA	1098
LPA-4966	ACAGGAAGGACAU GUCAAUAUUGGT	299	ACCAAUAUUGA CAUGUCCUCC UGUGA	699	ACAGGAA GGACAUG UCAAU	1099
LPA-4967	CAGGAAGGACAUG UCAAUCAUGGTC	300	GACCAUGAUUG ACAUGUCCUUC CUGUG	700	CAGGAAG GACAUGU CAAUC	1100
LPA-4968	AGGAAGGACAUGU CAAUCUAGGUCA	301	UGACCUAGAUU GACAUGUCCU CCUGU	701	AGGAAGG ACAUGUC AAUCU	1101
LPA-4969	GGAAGGACAUGUC AAUCUUAGUCAT	302	AUGACUAAGAU UGACAUGUCCU UCCUG	702	GGAAGGA CAUGUCA AUCUU	1102
LPA-4970	GAAGGACAUGUCA AUCUUGAUCATC	303	GAUGAUCAAGA UUGACAUGUCC UUCU	703	GAAGGAC AUGUCA UCUUG	1103
LPA-4971	AAGGACAUGUCAA UCUUGGACAUC	304	GGAUGUCCAAG AUUGACAUGUC CUCC	704	AAGGACA UGUCAAU CUUGG	1104

LPA-4972	AGGACAUGUCAAU CUUGGUA AUCCA	305	UGGAUUACCAA GAUUGACAUGU CCUUC	705	AGGACAU GUCAAUC UUGGU	1105
LPA-4973	GGACAUGUCAAU UUGGUCAUCCAT	306	AUGGAUGACCA AGAUUGACAUG UCCUU	706	GGACAUG UCAAUUCU UGGUC	1106
LPA-4974	GACAUGUCAAU UGGUCAACCATG	307	CAUGGUUGACC AAGAUUGACAU GUCCU	707	GACAUGU CAAUCUU GGUCA	1107
LPA-4975	ACAUGUCAAU GGUCAUACAUGA	308	UCAUGUAUGAC CAAGAUUGACA UGUCC	708	ACAUGUC AAUCUUG GUCAU	1108
LPA-4976	CAUGUCAAU GUCAUCAAUGAC	309	GUCAUUGAUGA CCAAGAUUGAC AUGUC	709	CAUGUCA AUCUUGG UCAUC	1109
LPA-4977	AUGUCAAU UCAUCCAUGACA	310	UGUCAUGGAUG ACCAAGAUUGA CAUGU	710	AUGUCA UCUUGGU CAUCC	1110
LPA-4978	UGUCAAU CAUCCAAGACAC	311	GUGUCUUGGAU GACCAAGAUUG ACAUG	711	UGUCAAU CUUGGUC AUCCA	1111
LPA-4979	GUCAAUCU AUCCAUAACACC	312	GGUGUUAUGGA UGACCAAGAUU GACAU	712	GUCAAUC UUGGUCA UCCA	1112
LPA-4980	UCAAUUCU UCCAUGACACCA	313	UGGUGUCAUGG AUGACCAAGAU UGACA	713	UCAAUUCU UGGUCAU CCAUG	1113
LPA-4981	CAAUCUUGGU CCAUGAAACCAC	314	GUGGUUCAUG GAUGACCAAGA UUGAC	714	CAAUCUU GGUCAUCC AUGA	1114
LPA-4982	AAUCUUGGU CAUGACACCACA	315	UGUGGUGUCAU GGAUGACCAAG AUUGA	715	AAUCUUG GUCAUCCA UGAC	1115

LPA-4983	AUCUUGGUCAUCC AUGACAACACAC	316	GUGUGUUGUCA UGGAUGACCAA GAUUG	716	AUCUUGG UCAUCCA GACA	1116
LPA-5048	UGACAAUGAACUA CUGCAGAAAUCC	317	GGAUUUCUGCA GUAGUUCAUUG UCAGG	717	UGACAAU GAACUAC UGCAG	1117
LPA-5049	GACAAUGAACUAC UGCAGGAAUCCA	318	UGGAUUCCUGC AGUAGUUCAU GUCAG	718	GACAAUG AACUACU GCAGG	1118
LPA-5050	ACAAUGAACUACU GCAGGAAUCCAG	319	CUGGAUUCCUG CAGUAGUUCAU UGUCA	719	ACAAUGA ACUACUGC AGGA	1119
LPA-5051	CAAUGAACUACUG CAGGAAACCAGA	320	UCUGGUUCCU GCAGUAGUUCA UUGUC	720	CAAUGAA CUACUGCA GGAA	1120
LPA-5052	AAUGAACUACUGC AGGAAUACAGAT	321	AUCUGUAUUC UGCAGUAGUUC AUUGU	721	AAUGAAC UACUGCA GGAAU	1121
LPA-5053	AUGAACUACUGCA GGAAUCAAGATG	322	CAUCUUGAUUC CUGCAGUAGUU CAUUG	722	AUGAACU ACUGCAG GAAUC	1122
LPA-5054	UGAACUACUGCAG GAAUCCAGAUGC	323	GCAUCUGGAUU CCUGCAGUAGU UCAUU	723	UGAACUA CUGCAGG AAUCC	1123
LPA-5058	CUACUGCAGGAAU CCAGAUACCGAT	324	AUCGGUAUCUG GAUUCUGCAG UAGUU	724	CUACUGCA GGAAUCC AGAU	1124
LPA-5084	CAGGCCCUUGGUG UUUACAAUGGA	325	UCCAUUGUAAA ACACCAAGGGC CUGUA	725	CAGGCCCU UGGUGUU UUAC	1125
LPA-5090	CUUGGUGUUUAC CAUGGAACCCAG	326	CUGGGUCCAU GGUAAAACACC AAGGG	726	CUUGGUG UUUACC AUGGA	1126

LPA-5091	UUGGUGUUUACC AUGGACACCAGC	327	GCUGGUGUCCA UGGUAAAACAC CAAGG	727	UUGGUGU UUUACCA UGGAC	1127
LPA-5092	UGGUGUUUUACCA UGGACCACAGCA	328	UGCUGUGGUCC AUGGUAAAACA CCAAG	728	UGGUGUU UUACCAU GGACC	1128
LPA-5093	GGUGUUUUACCAU GGACCCAAGCAT	329	AUGCUUGGGUC CAUGGUAAAAC ACCAA	729	GGUGUUU UACCAUG GACCC	1129
LPA-5094	GUGUUUUACCAUG GACCCCAGCATC	330	GAUGCUGGGGU CCAUGGUAAAA CACCA	730	GUGUUUU ACCAUGG ACCCC	1130
LPA-5096	GUUUUACCAUGGA CCCCAGAAUCAG	331	CUGAUUCUGGG GUCCAUGGUAA AACAC	731	GUUUUAC CAUGGACC CCAG	1131
LPA-5124	GGAGUACUGCAAC CUGACGAGAUGC	332	GCAUCUCGUCA GGUUGCAGUAC UCCCA	732	GGAGUAC UGCAACCU GACG	1132
LPA-5125	GAGUACUGCAACC UGACGCAAUGCT	333	AGCAUUGC GUC AGGUUGCAGUA CUCCC	733	GAGUACU GCAACCUG ACGC	1133
LPA-5127	GUACUGCAACCUG ACGCGAAGCUCA	334	UGAGCUUCGCG UCAGGUUGCAG UACUC	734	GUACUGC AACCUGAC GCGA	1134
LPA-5128	UACUGCAACCUGAC GCGAUACUCAG	335	CUGAGUAUCGC GUCAGGUUGCA GUACU	735	UACUGCA ACCUGACG CGAU	1135
LPA-5131	UGCAACCUGACGCG AUGC UAAGACA	336	UGUCUUAGCAU CGCGUCAGGUU GCAGU	736	UGCAACCU GACGCGA UGCU	1136
LPA-5136	CCUGACGCGAUGCU CAGACACAGAA	337	UUCUGUGUCUG AGCAUCGCGUC AGGUU	737	CCUGACGC GAUGCUC AGAC	1137

LPA-5137	CUGACGCGAUGCUC AGACAAAGAAG	338	CUUCUUUGUCU GAGCAUCGCGU CAGGU	738	CUGACGCG AUGCUC GACA	1138
LPA-5144	GAUGCUCAGACAC AGAAGGAACUGT	339	ACAGUCCUUC UGUGUCUGAGC AUCGC	739	GAUGCUC AGACACA GAAGG	1139
LPA-5145	AUGCUCAGACACA GAAGGGACUGTG	340	CACAGUCCCU CUGUGUCUGAG CAUCG	740	AUGCUC GACACAG AAGGG	1140
LPA-5151	AGACACAGAAGGG ACUGUGAUCGCT	341	AGCGAUCACAG UCCCUUCUGUG UCUGA	741	AGACACA GAAGGGA CUGUG	1141
LPA-5467	GCAUCCUCUUCAUU UGAUUAUGGGA	342	UCCCAUAAUCA AAUGAAGAGGA UGCAC	742	GCAUCCUC UUCAUU GAUU	1142
LPA-5468	CAUCCUCUUCAUUU GAUUGAGGGAA	343	UUCCCUCAAUC AAAUGAAGAGG AUGCA	743	CAUCCUCU UCAUUUG AUUG	1143
LPA-5469	AUCCUCUUCAUUU GAUUGUAGGAAG	344	CUUCCUACAAU CAAUGAAGAG GAUGC	744	AUCCUCU CAUUUGA UUGU	1144
LPA-5470	UCCUCUUCAUUUG AUUGUGAGAAGC	345	GCUUCUCACAA UCAAAUGAAGA GGAUG	745	UCCUCUUC AUUUGAU UGUG	1145
LPA-5471	CCUCUUCAUUUGA UUGUGGAAAGCC	346	GGCUUCCACA AUCAAAUGAAG AGGAU	746	CCUCUUCA UUUGAUU GUGG	1146
LPA-5474	CUUCAUUUGAUUG UGGGAAACCUCA	347	UGAGGUUCCC ACAAUCAAAUG AAGAG	747	CUUCAUU UGAUUGU GGGAA	1147
LPA-5475	UUCAUUUGAUUGU GGGAAGACUCAA	348	UUGAGUCUCC CACAAUCAAAU GAAGA	748	UUCAUUU GAUUGUG GGAAG	1148

LPA-5476	UCAUUUGAUUGUG GGAAGCAUCAAG	349	CUUGAUGCUUC CCACAAUCAAA UGAAG	749	UCAUUUG AUUGUGG GAAGC	1149
LPA-5477	CAUUUGAUUGUGG GAAGCCACAAGT	350	ACUUGUGGCUU CCCACAAUCA AUGAA	750	CAUUUGA UUGUGGG AAGCC	1150
LPA-5478	AUUUGAUUGUGGG AAGCCUAAAGTG	351	CACUUUAGGCU UCCCACAAUCA AAUGA	751	AUUUGAU UGUGGGA AGCCU	1151
LPA-5486	GUGGGAAAGCCUCA AGUGGAACCGAA	352	UUCGGUCCAC UUGAGGCUCC CACAA	752	GUGGGAA GCCUCAAG UGGA	1152
LPA-5509	AAGAAAUGUCCUG GAAGCAAUGUAG	353	CUACAUUGCUU CCAGGACAUUU CUUCG	753	AAGAAAU GUCCUGG AAGCA	1153
LPA-5510	AGAAAUGUCCUGG AAGCAUAGUAGG	354	CCUACUAUGCU UCCAGGACAUU UCUUC	754	AGAAAUG UCCUGGA AGCAU	1154
LPA-5511	GAAAUGUCCUGGA AGCAUUAUAGGG	355	CCCUAUA AUGC UCCAGGACAU UUCUU	755	GAAAUGU CCUGGAA GCAUU	1155
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAG CAUUGUAGGGGG	356	CCCCUACAAU GCUUCCAGGAC AUUUC	756	AAUGUCC UGGAAGC AUUGU	1156
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGC AUUGUAAGGGGG	357	CCCCUUAACA UGCUUCCAGGA CAUUU	757	AUGUCCU GGAAGCA UUGUA	1157
LPA-5581	AGAACAAGGUUUG GAAAGCACUUCT	358	AGAAGUGCUUU CCAACCUUGU UCUGA	758	AGAACAA GGUUUGG AAAGC	1158
LPA-5582	GAACAAGGUUUGG AAAGCAAUUCTG	359	CAGAAUUGCUU UCCAAACCUUG UUCUG	759	GAACAAG GUUUGGA AAGCA	1159

LPA-5583	AACAAGGUUUGGA AAGCACAUUCUGT	360	ACAGAUGUGCU UUCCAAACCUU GUUCU	760	AACAAGG UUUGGAA AGCAC	1160
LPA-5584	ACAAGGUUUGGAA AGCACUACUGTG	361	CACAGUAGUGC UUUCCAAACCU UGUUC	761	ACAAGGU UUGGAAA GCACU	1161
LPA-5585	CAAGGUUUGGAAA GCACUUAUGUGG	362	CCACAU AAGUG CUUCCAAACC UUGUU	762	CAAGGUU UGGAAAG CACUU	1162
LPA-5586	AAGGUUUGGAAAG CACUUCAGUGGA	363	UCCACUGAAGU GCUUCCAAAC CUUGU	763	AAGGUUU GGAAAGC ACUUC	1163
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGC ACUUCUAUGGAG	364	CUCCAUAGAAG UGC UUCCAAA CCUUG	764	AGGUUUG GAAAGCA CUUCU	1164
LPA-5592	UGGAAAGCACUUC UGUGGAAGCACC	365	GGUGCUUCCAC AGAAGUGCUUU CCAAA	765	UGGAAAG CACUUCUG UGGA	1165
LPA-5606	GUGGAGGCACCUU AAUAUCACCAGA	366	UCUGGUGAUAU UAAGGUGCCUC CACAG	766	GUGGAGG CACC UAA UAUC	1166
LPA-5616	CUUAAUAUCCCCAG AGUGGAUGCTG	367	CAGCAUCCACU CUGGGGAUUAU AAGGU	767	CUUAAUA UCCCCAGA GUGG	1167
LPA-5618	UAAUAUCCCCAGA GUGGGUACUGAC	368	GUCAGUACCCA CUCUGGGGAUA UUAAG	768	UAAUAUC CCCAGAGU GGGU	1168
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUG ACUGCUACUCAC	369	GUGAGUAGCAG UCAGCACCCAC UCUGG	769	AGAGUGG GUGCUGA CUGCU	1169
LPA-5685	CAAGGUCAUCCUG GGUGCAAACCAA	370	UUGGUUUGCAC CCAGGAUGACC UUGUA	770	CAAGGUC AUCCUGG GUGCA	1170

LPA-5694	CCUGGGUGCACACC AAGAAAUGAAC	371	GUUCAUUUCUU GGUGUGCACCC AGGAU	771	CCUGGGU GCACACCA AGAA	1171
LPA-5699	GUGCACACCAAGA AGUGAAACUCGA	372	UCGAGUUUCAC UUCUUGGUGUG CACCC	772	GUGCACAC CAAGAAG UGAA	1172
LPA-5775	AGCAGAUAUUGCC UUGC UAAAGCTA	373	UAGCUUUAGCA AGGCAAUAUCU GCUUG	773	AGCAGAU AUUGCCU UGC UA	1173
LPA-5776	GCAGAUAUUGCCU UGC UAAAGCUAA	374	UUAGCUUUAGC AAGGCAAUAUC UGCUU	774	GCAGUA UUGCCU GC UAA	1174
LPA-5777	CAGAUAUUGCCU GC UAAAACUAAG	375	CUUAGUUUUAG CAAGGCAAUAU CUGCU	775	CAGUAU UGCCUUGC UAAA	1175
LPA-5778	AGAUAUUGCCUUG CUAAAGAUAAAGC	376	GCUUAUCUUUA GCAAGGCAAUA UCUGC	776	AGAUAU GCCUUGC AAAG	1176
LPA-5779	GAUAUUGCCUUGC UAAAGCAAAGCA	377	UGC UUGCUUU AGCAAGGCAAU AUCUG	777	GAUAUUG CCUUGC UA AAGC	1177
LPA-5780	AUAUUGCCUUGC AAAGCUAAGCAG	378	CUGC UAGCUU UAGCAAGGCAA UAUCU	778	AUAUUGC CUUGC UA AAGCU	1178
LPA-5781	UAUUGCCUUGC UA AAGCUAAGCAGG	379	CCUGC UAGCU UUAGCAAGGCA AUAUC	779	UAUUGCC UUGC UAA AGCUA	1179
LPA-5813	UCAUCACUGACAA AGUAAUACCAGC	380	GCUGGUAAUAC UUUGUCAGUGA UGACG	780	UCAUCACU GACAAAG UAAU	1180
LPA-5873	GGACUGAAUGUUA CAUCACAGGCTG	381	CAGCCUGUGAU GUAACAUCAG UCCUG	781	GGACUGA AUGUUA AUCAC	1181

LPA-5874	GACUGAAUGUUAC AUCACUAGCUGG	382	CCAGCUAGUGA UGUAACAUAUCA GUCCU	782	GACUGAA UGUUACA UCACU	1182
LPA-5875	ACUGAAUGUUACA UCACUGACUGGG	383	CCCAGUCAGUG AUGUAACAUAUC AGUCC	783	ACUGAAU GUUACA CACUG	1183
LPA-5876	CUGAAUGUUACA CACUGGAUGGGG	384	CCCCAUCCAGU GAUGUAACAUA CAGUC	784	CUGAAUG UUACAUC ACUGG	1184
LPA-5877	UGAAUGUUACAUC ACUGGCAGGGGA	385	UCCCCUGCCAG UGAUGUAACA UCAGU	785	UGAAUGU UACAUCAC UGGC	1185
LPA-5879	AAUGUUACAUCAC UGGCUGAGGAGA	386	UCUCCUCAGCC AGUGAUGUAAC AUUCA	786	AAUGUUA CAUCACUG GCUG	1186
LPA-5902	GAAACCCAAGGUA CCUUUGAGACTG	387	CAGUCUCAAG GUACCUUGGGU UUCUC	787	GAAACCCA AGGUACC UUUG	1187
Конт роль	Кодирующая (смысловая)	SEQ ID NO:	Направляющая (антисмысловая)	SEQ ID NO:	Последоват ельность- мишень	SEQ ID NO:
GalX C- LPA- 3675	GACAACAGAAU UAUCCAAGCAGCCG AAAGGCUGC	1188	UUGGAUAAU UCUGUUGUCGG	1189	GACAACA GAAUAU AUCCA	1190
NC1	CGUUAUACGCGUA UAAUACGCGUAT	1191	AUACGCGUAU AUACGCGAUUA ACGAC	1192	н.о.	
NC5	CAUAUUGCGCGUA UAGUCGCGUUAG	1193	CUAACGCGACU AUACGCGCAAU AUGGU	1194	н.о.	
NC7	GGCGCGUAUAGUC GCGCGUAUAGTC	1195	GACUAUACGCG CGACUAUACGC GCCUC	1196	н.о.	

[0198] *Клеточные анализы in vitro*

[0199] Способность каждой из DsiRNA, указанных в **таблице 2**, ингибировать экспрессию *LPA* определяют с помощью клеточных анализов *in vitro*. Вкратце, эмбриональные клетки почки человека 293 (HEK293) или клетки HepG2, стабильно экспрессирующие ген *LPA* человека, трансфицировали каждой из DsiRNA, перечисленных в **таблице 2**, в концентрации 0,5 нМ в отдельных лунках многолуночного планшета для культивирования клеток. Клетки выдерживали в течение 24 часов после трансфекции, а затем определяли количество оставшейся мРНК *LPA* из трансфицированных клеток с помощью анализа qPCR на основе TAQMAN®. Для определения уровней мРНК *LPA*, измеренных с использованием ПЦР-зондов, конъюгированных с 6-карбоксихлорофлуоресцеином (6-FAM), использовали два анализа qPCR, 3' анализ и 5' анализ.

[0200] Результаты анализов на основе клеток HEK293 и HepG2 для оценки способности DsiRNA, перечисленных в **таблице 2**, ингибировать экспрессию *LPA*, показаны на **фиг. 1-4** и **фиг. 5** соответственно. Клетки, трансфицированные GalNAc-конъюгированным олигонуклеотидом *LPA*, (GalXC-*LPA*-3675 SEQ ID NO: 1188 и 1189), использовали в качестве положительного контроля. Обычно считалось, что DsiRNA, которые приводят к тому, что в клетках, трансфицированных DsiRNA, остается менее или около 15%-20% мРНК *LPA* по сравнению с ложно-трансфицированными клетками, содержат последовательности, которые обеспечивают подходящее количество нокдауна или снижение экспрессии мРНК-мишени для дальнейшей оценки. На **фиг. 1-5** процент мРНК *LPA*, оставшейся в клетках, трансфицированных DsiRNA, как указано, по отношению к совпадающим по времени контрольным клеткам (3' анализ = круглые формы, 5' анализ = треугольные формы).

[0201] Для дальнейшей оценки совпадений DsiRNA подмножество DsiRNA, перечисленных в **таблице 2**, исследовали с определением их способности ингибировать экспрессию *LPA* с использованием анализов на основе клеток *in vitro* при двух различных концентрациях DsiRNA (**фиг. 6** и **фиг. 7**). Вкратце, клетки HEK293, стабильно экспрессирующие ген *LPA* человека, трансфицировали DsiRNA в концентрации 0,1 нМ и 0,5 нМ в отдельных лунках многолуночного планшета для культивирования клеток. Клетки выдерживали в течение 24 часов после трансфекции, а затем определяли количество оставшейся мРНК *LPA* из трансфицированных клеток с помощью анализа qPCR на основе TAQMAN®. Для определения уровней мРНК *LPA*, измеренных с использованием ПЦР-зондов, конъюгированных с гексахлорофлуоресцеином (HEX), использовали два анализа qPCR, 3' анализ и 5' анализ. Нетрансфицированные клетки (UT), ложно-

трансфицированные клеток (имитационный контроль) и клетки, трансфицированные контрольными олигонуклеотидами (NC1, SEQ ID NO: 1191 и 1192; NC5, SEQ ID NO: 1193 и 1194; и NC7, SEQ ID NO: 1195 и 1196) использовали в качестве отрицательных контролей. Как показано на **фиг. 6** и **7**, процент мРНК *LPA*, оставшейся в клетках HEK293, трансфицированных указанными DsiРНК, представляет собой среднее значение уровней мРНК *LPA* из 3' и 5' анализа, и его нормализовали по отношению к совпадающим по времени контрольным ложно-трансфицированным клеткам HEK293.

[0202] В совокупности, эти результаты показывают, что DsiRNA, предназначенные для нацеливания на мРНК *LPA* человека, ингибируют экспрессию *LPA* в клетках, что определяется сниженным количеством мРНК *LPA* в клетках, трансфицированных DsiRNA, по сравнению с контрольными клетками. Эти результаты демонстрируют, что нуклеотидные последовательности, содержащие DsiRNA, пригодны для получения олигонуклеотидов для RNAi для ингибирования экспрессии *LPA*. Кроме того, эти результаты демонстрируют, что множественные последовательности-мишени *LPA* пригодны для RNAi-опосредованного ингибирования экспрессии *LPA*.

Пример 3: Ингибирование экспрессии *LPA* олигонуклеотидами для RNAi *in vivo*

[0203] Из DsiRNA, подвергнутых скринингу в клеточных анализах, описанных в **примере 2**, нуклеотидные последовательности 14 совпадений DsiRNA выбирали для дальнейшей оценки *in vivo*. Вкратце, нуклеотидные последовательности 14 выбранных DsiRNA использовали для создания 14 соответствующих двухцепочечных олигонуклеотидов для RNAi, содержащих тетрапетлевую GalNAc с разрывами-конъюгированную структуру (обозначаемую в данном документе как «GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*»), имеющую 36-мерную сопровождающую цепь и 22-мерную направляющую цепь (**таблица 3**). Кроме того, нуклеотидные последовательности, содержащие сопровождающую цепь и направляющую цепь GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *LPA*, имеют четкую структуру модифицированных нуклеотидов и фосфоротиоатных связей (например, см. **фиг. 10**, на которой изображена схема генерической структуры и паттерны химической модификации (M1, M2, and M3) GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *LPA*). Каждый из трех нуклеотидов аденозина, составляющих тетрапетлю, конъюгирован с фрагментом GalNAc (№ CAS: 14131-60-3).

[0204] **Таблица 3:** GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, оцененные на мышах

Олигонуклеотид	№ DP	SEQ ID NO (смысловая)	SEQ ID NO (антисмысловая)
----------------	------	--------------------------	------------------------------

LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-0501-M1	DP15634P:DP15633G	389	789
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3286-M1	DP15643P:DP15642G	391	791
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3584-M1	DP15651P:DP15650G	394	794
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-3750-M1	DP13346P:DP13385G	399	799
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M2	DP13346P:DP14624G	401	801
LPA-2900-M3	DP13351P:DP13387G	402	802
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

[0205] *Исследования на мышцах*

[0206] Олигонуклеотиды GalNAc-конъюгированные LPA, перечисленные в **таблице 3**, оценивали на модели мышей HDI, где мышью HDI конструировали для временной экспрессии мРНК *LPA* человека в гепатоцитах. GalNAc-конъюгированный олигонуклеотид *LPA* LPA-3675-M2 использовали в качестве эталонного контроля. Вкратце, 6-8-недельным самкам мышей CD-1 ($n = 5$) подкожно вводили указанные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA* при уровне дозы 0,5 мг/кг (**фиг. 8**) или при уровне дозы 0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг и 1 мг/кг (**фиг. 9**). Через три дня (72 ч) мышам гидродинамически вводили (HDI) ДНК-плазмиду, кодирующую полный ген *LPA* человека под контролем универсального промоторной последовательности цитомегаловируса (CMV). Через день после введения ДНК-плазмиды собирали образцы печени от мышей. Общую РНК, полученную от этих мышей, подвергали анализу qRT-PCR на наличие мРНК *LPA*, по сравнению с мышами, которым вводили только идентичный объем PBS. Значения нормализовали для эффективности трансфекции с применением гена NeoR, включенного в плазмиду.

[0207] Как продемонстрировано на **фиг. 8**, все GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, ингибировали экспрессию *LPA*, что определяется и снижением

количества мРНК *LPA* в образцах печени мышей, обработанных HDI олигонуклеотидами, по сравнению с мышами, обработанными PBS. Для дальнейшей оценки способности GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *LPA* ингибировать экспрессию *LPA* две из GalNAc-конъюгированных последовательностей олигонуклеотидов *LPA* (*LPA-2900* и *LPA-3675*), каждая из которых имеет различный паттерн химической модификации (M2 и M3), исследовали в отношении их способности ингибировать экспрессию *LPA* у мышей HDI, описанную выше, в трех различных концентрациях (0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг). Как показано на **фиг. 9**, указанные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, ингибировали экспрессию *LPA* у мышей HDI дозозависимым образом.

[0208] В совокупности эти результаты показывают, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, предназначенные для нацеливания на мРНК *LPA* человека, ингибируют экспрессию *LPA* у мышей, что определяется снижением количества мРНК *LPA* в печени мышей HDI по сравнению с контрольными мышами, обработанными PBS. На основании этих результатов 10 из 14 GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *LPA*, оцениваемых на мышах HDI, выбирали для оценки их способности ингибировать экспрессию *LPA* у отличных от человека приматов (NHP). 10 GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *LPA*, перечисленных в **таблице 4**, содержат химически модифицированные нуклеотиды, имеющие паттерн M1, M2 или M3, как описано на **фиг. 10**.

[0209] **Таблица 4:** GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, оцененные на NHP

Олигонуклеотид	№ DP	SEQ ID NO	SEQ ID NO
		(смысловая)	(антисмысловая)
LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

[0210] *Исследования на отличных от человека приматах (NHP)*

[0211] GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, перечисленные в **таблице 4**, оценивали на яванских макаках (*Macaca fascicularis*). В этом исследовании обезьян группировали таким образом, чтобы их средняя масса тела (около 5,4 кг) была сопоставима между контрольной и экспериментальной группами. Каждая когорта состояла из двух самцов и трех самок. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA* вводили подкожно в день исследования 0. Образцы крови собирали в дни исследования -8, -5 и 0 и еженедельно после введения дозы. Биоптаты, полученные в результате толстоигольной биопсии печени под ультразвуковым контролем собирали в дни исследования 28, 56 и 84. В каждой временной точке общую РНК, полученную из образцов биоптата печени, подвергали анализу qRT-PCR для измерения мРНК *LPA* у обезьян, обработанных олигонуклеотидом, по сравнению с обезьянами, обработанными сопоставимым объемом PBS. Для нормализации данных, измерения проводили относительно среднего геометрического двух эталонных генов, PPIB и 18S rRNA. Как продемонстрировано на **фиг. 11A** (день 28), **фиг. 11B** (день 56), и **фиг. 11C** (день 84), обработка NHP GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *LPA*, перечисленными в **таблице 4**, ингибировала экспрессию *LPA* в печени, что определяется сниженным количеством мРНК *LPA* в образцах печени от NHP, обработанных олигонуклеотидом, по сравнению с NHP, обработанными PBS. Также определяли количество мРНК плазминогена (PLG) в образцах печени обработанных NHP, как показано на **фиг. 11D**. В том же исследовании NHP ингибирование экспрессии *LPA* также определяли путем измерения белка аро(а) в сыворотке крови обработанных NHP с помощью ELISA. Как продемонстрировано на **фиг. 12**, значимое снижение сывороточного аро(а) наблюдали у NHP, обработанных GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *LPA*, по сравнению с NHP, обработанными PBS. Значения из трех образцов до введения дозы усредняли и устанавливали за 100%, а данные представляли как относительные значения по сравнению со средним значением до введения дозы. Совместно эти результаты демонстрируют, что обработка NHP GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *LPA* снижала количество мРНК *LPA* в печени и снижала количество аро(а) в сыворотке крови.

[0212] В совокупности эти результаты демонстрируют, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *LPA*, предназначенные для нацеливания на мРНК *LPA* человека, ингибируют экспрессию *LPA in vivo* (как определено по снижению количества мРНК *LPA* и белка аро(а) у обработанных животных).

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0213] Следующие нуклеиновые и/или аминокислотные последовательности упоминаются в описании выше и представлены ниже для справки.

[0214] **Таблица 5: Последовательности олигонуклеотидов *LPA***

(немодифицированные)

Олигонуклеотид	Последовательность (смысловая цепь)	SEQ ID NO:	Последовательность (антисмысловая цепь)	SEQ ID NO:
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUGU GGUACAGGA	4	UCCUGUACCACAUGGCUUU GCUCAGGU	404
LPA-128	AGCAAAGCCAUGUGGU CCAAGAUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUGGC UUUGCUCU	405
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAG GAUAGCUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCACA UGGCUUUG	406
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGG AUUACUACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACCA CAUGGCUUU	407
LPA-134	GCCAUGUGGUCCAGGA UUGAUACCA	8	UGGUAUCAUCCUGGACC ACAUGGCUU	408
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAU UGCAACCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGGAC CACAUGGCU	409
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUU GCUACCATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGGA CCACAUGGC	410
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUG CUAACAUGG	11	CCAUGUUAGCAAUCCUGG ACCACAUGG	411
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGC UACAAUGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCUG GACCACAUG	412
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUU AUCAAGGCA	13	UGCCUUGAUAACUCUGUCC AUCACCAU	413
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGG AAAGACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACAG UGGUGGAGU	414
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGA AGAACCTG	15	CAGGUUCUCCUGUGACA GUGGUGGAG	415
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGAC CUGACAAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUCCUG UGACAGUG	416
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAG CUUAGUCAT	17	AUGACUAAGCUUGGCAGG UCCUCCUG	417
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGC	18	GAUGAUCAAGCUUGGCAG	418

	UUGAUCATC		GUCCUCCU	
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUU GGUAAUCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUGG AGGUCCUUC	419
LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUG GUCAUCUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUGG CAGGUCCU	420
LPA-210	GACCUGCCAAGCUUGG UCAACUATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUUG GCAGGUCCU	421
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGU CAUAUAUGA	22	UCAUAUAUGACCAAGCUU GGCAGGUCC	422
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGUC AUCAAUGAC	23	GUCAUUGAUGACCAAGCU UGGCAGGUC	423
LPA-219	AGCUUGGUCAUCUAUG ACAACACAT	24	AUGUGUUGUCAUAGAUGA CCAAGCUUG	424
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCA CAUAAACAT	25	AUGUUUAUGUGGUGUCAU AGAUGACCA	425
LPA-258	CACAGAAAACUACCCA AAUACUGGC	26	GCCAGUAUUUGGGUAGUU UUCUGUGGU	426
LPA-261	AGAAAACUACCCAAAU GCUAGCUTG	27	CAAGCUAGCAUUUGGGUA GUUUUCUGU	427
LPA-263	AAAACUACCCAAAUGC UGGAUUGAT	28	AUCAAUCCAGCAUUUGGG UAGUUUUCU	428
LPA-269	ACCCAAAUGCUGGCUU GAUAAUGAA	29	UUCAUUAUCAAGCCAGCA UUUGGGUAG	429
LPA-270	CCCAAUGCUGGCUUG AUCAUGAAC	30	GUUCAUGAUCAAGCCAGC AUUUGGGUA	430
LPA-291	GAACUACUGCAGGAAU CCAAAUGCT	31	AGCAUUUGGAUUCUGCA GUAGUUCAU	431
LPA-295	UACUGCAGGAAUCCAG AUGAUGUGG	32	CCACAUCAUCUGGAUCCU GCAGUAGU	432
LPA-296	ACUGCAGGAAUCCAGA UGCAGUGGC	33	GCCACUGCAUCUGGAUCC UGCAGUAG	433
LPA-298	UGCAGGAAUCCAGAUG CUGAGGCAG	34	CUGCCUCAGCAUCUGGAUU CCUGCAGU	434

LPA-355	AGGUGGGAGUACUGCA ACCAGACGC	35	GCGUCUGGUUGCAGUACU CCCACCUGA	435
LPA-380	AAUGCUCAGACGCAGA AGGAACUGC	36	GCAGUUCCUUCUGCGUCUG AGCAUUGC	436
LPA-417	GACUGUUACCCCGGUU CCAAGCCTA	37	UAGGCUUGGAACCGGGGU AACAGUCGG	437
LPA-418	ACUGUUACCCCGGUUCC AAACCUAG	38	CUAGGUUUGGAACCGGGG UAACAGUCG	438
LPA-419	CUGUUACCCCGGUUCCA AGACUAGA	39	UCUAGUCUUGGAACCGGG GUAACAGUC	439
LPA-420	UGUUACCCCGGUUCCA AGCAUAGAG	40	CUCUAUGCUUGGAACCGG GGUAACAGU	440
LPA-421	GUUACCCCGGUUCCAA GCCAAGAGG	41	CCUCUUGGCUUGGAACCGG GGUAACAG	441
LPA-422	UUACCCCGGUUCCAAGC CUAGAGGC	42	GCCUCUAGGCUUGGAACCG GGGUAACA	442
LPA-423	UACCCCGGUUCCAAGCC UAAAGGCT	43	AGCCUUUAGGCUUGGAAC CGGGGUAAC	443
LPA-492	GUGCUACCAUGGUAUU GGAAAGAGT	44	ACUCUUUCCAUUACCAUGG UAGCACUC	444
LPA-493	UGC UACCAUGGUAUUG GACAGAGTT	45	AACUCUGUCCAUUACCAUG GUAGCACU	445
LPA-494	GCUACCAUGGUAUUGG ACAAAGUTA	46	UAACUUUGUCCAUUACCA UGGUAGCAC	446
LPA-495	CUACCAUGGUAUUGGA CAGAGUUAT	47	AUAACUCUGUCCAUUACCA UGGUAGCA	447
LPA-496	UACCAUGGUAUUGGAC AGAAUUATC	48	GAUAAUUCUGUCCAUUAC CAUGGUAGC	448
LPA-497	ACCAUGGUAUUGGACA GAGAUaucg	49	CGAUaucucuguccauuac CAUGGUAG	449
LPA-498	CCAUGGUAUUGGACAG AGUAAUCGA	50	UCGAUUACUCUGUCCAUU ACCAUGGUA	450
LPA-499	CAUGGUAUUGGACAGA	51	CUCGAUAACUCUGUCCAUU	451

	GUUAUCGAG		ACCAUGGU	
LPA-500	AUGGUA AUGGACAGAG UUAACGAGG	52	CCUCGU AACUCUGUCCA UACCAUGG	452
LPA-501	UGGUA AUGGACAGAGU UAUAGAGGC	53	GCCUCUA AACUCUGUCCA UUACCAUG	453
LPA-502	GGUA AUGGACAGAGUU AUCAAGGCA	54	UGCCUUGAU AACUCUGUCC AUUACCAU	454
LPA-503	GUA AUGGACAGAGUUA UCGAGGCAC	55	GUGCCUCGAU AACUCUGUC CAUUACCA	455
LPA-523	GGACAUA CUCCACCAC UGACACAG	56	CUGUGUCAGUGGUGGAGU AUGUGCCUC	456
LPA-563	CUUGGUCAUCUAUGAC ACCACACTC	57	GAGUGUGGUGUCAUAGAU GACCAAGCU	457
LPA-567	GUCAUCUAUGACACCA CACACGCAT	58	AUGCGUGUGUGGUGUCAU AGAUGACCA	458
LPA-568	UCAUCUAUGACACCAC ACUAGCATA	59	UAUGCUAGUGUGGUGUCA UAGAUGACC	459
LPA-569	CAUCUAUGACACCACAC UCACAUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUGUC AUAGAUGAC	460
LPA-1208	GCACAUA CUCCACCACU GUAACUGG	61	CCAGUUA CAGUGGUGGAG UAUGUGCCU	461
LPA-2715	AGCCCUUAUUGUUUAU ACGAGGGAT	62	AUCCUCGUUA AACAAUA AGGGGCUGC	462
LPA-2716	GCCCUUAUUGUUUAUA CGAAGGATC	63	GAUCCUUCGUUA AACAAU AAGGGGCUG	463
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGCUC UUAUGAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUCUA GGCUUGGAA	464
LPA-2837	AGGCUCCUUCUGAACA AGCACCAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAGAA GGAGCCUCU	465
LPA-2900	AUGGACAGAGUUAUCA AGGAACATA	66	UAUGUCCUUGAU AACUC UGUCCAUUU	466
LPA-2901	UGGACAGAGUUAUCA GGACAUAUC	67	GUAUGUGCCUUGAU AACU CUGUCCAUU	467

LPA-2902	GGACAGAGUUAUCAAG GCAAUAUACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUAAC UCUGUCCA	468
LPA-2903	GACAGAGUUAUCAAGG CACUAUACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAUAA CUCUGUCCA	469
LPA-2904	ACAGAGUUAUCAAGGC ACAAACUTC	70	GAAGUUUGUGCCUUGAUA ACUCUGUCC	470
LPA-2905	CAGAGUUAUCAAGGCA CAUACUUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUGAU AACUCUGUC	471
LPA-3004	UACCCAAAUGCUGGCU UGAACAAGA	72	UCUUGUUCAAGCCAGCAU UUGGGUAGU	472
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCUUGA UCAAGAACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCCAG CAUUUGGGU	473
LPA-3023	UCAAGAACUACUGCCG AAAACCAGA	74	UCUGGUUUUCGGCAGUAG UUCUUGAUC	474
LPA-3024	CAAGAACUACUGCCGA AAUACAGAT	75	AUCUGUAUUUCGGCAGUA GUUCUUGAU	475
LPA-3025	AAGAACUACUGCCGAA AUCAAGATC	76	GAUCUUGAUUUUCGGCAGU AGUUCUUGA	476
LPA-3027	GAACUACUGCCGAAAU CCAAAUCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGGCA GUAGUUCUU	477
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUCCA GAUACUGTG	78	CACAGUAUCUGGAUUUCG GCAGUAGUU	478
LPA-3051	UGUGGCAGCCCUUGG UGUAAUACA	79	UGUAUUACACCAAGGGGC UGCCACAGG	479
LPA-3052	GUGGCAGCCCUUGGU GUUAUACAA	80	UUGUAUAACACCAAGGGG CUGCCACAG	480
LPA-3053	UGGCAGCCCUUGGUG UUAACAAC	81	GUUGUUUAACACCAAGGG GCUGCCACA	481
LPA-3054	GGCAGCCCUUGGUGU UAUACAACA	82	UGUUGUAUAACACCAAGG GGCUGCCAC	482
LPA-3055	GCAGCCCUUGGUGUU AUAAAACAG	83	CUGUUUUUAUAACACCAAG GGGCUGCCA	483
LPA-3056	CAGCCCUUGGUGUUA	84	UCUGUUGUAUAACACCAA	484

	UACAACAGA		GGGGCUGCC	
LPA-3057	AGCCCUUGGUGUUAU ACAACAGAT	85	AUCUGUUGUAUAACACCA AGGGGCUGC	485
LPA-3058	GCCCUUGGUGUUAUA CAAAAGATC	86	GAUCUUUUGUAUAACACC AAGGGGCUG	486
LPA-3059	CCCUUGGUGUUAUAC AACAGAUC	87	GGAUCUGUUGUAUAACAC CAAGGGGCU	487
LPA-3092	GGUGGAGUACUGCAA CCUAACACG	88	CGUGUUAGGUUGCAGUAC UCCCACCUG	488
LPA-3093	GUGGAGUACUGCAAC CUGACACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAGUA CUCCCACCU	489
LPA-3096	GGAGUACUGCAACCUG ACAAGAUGC	90	GCAUCUUGUCAGGUUGCA GUACUCCA	490
LPA-3097	GAGUACUGCAACCUGA CACAAUGCT	91	AGCAUUGUGUCAGGUUGC AGUACUCCC	491
LPA-3099	GUACUGCAACCUGACA CGAAGCUCA	92	UGAGCUUCGUGUCAGGUU GCAGUACUC	492
LPA-3100	UACUGCAACCUGACAC GAUACUCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAGGU UGCAGUACU	493
LPA-3101	ACUGCAACCUGACACG AUGAUCAGA	94	UCUGAUCAUCGUGUCAGG UUGCAGUAC	494
LPA-3102	CUGCAACCUGACACGA UGCACAGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUCAG GUUGCAGUA	495
LPA-3103	UGCAACCUGACACGAU GCUAAGATG	96	CAUCUUAGCAUCGUGUCA GGUUGCAGU	496
LPA-3105	CAACCUGACACGAUGC UCAAUGCA	97	UGCAUUUGAGCAUCGUGU CAGGUUGCA	497
LPA-3107	ACCUGACACGAUGCUC AGAAGCAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUCGU GUCAGGUUG	498
LPA-3108	CCUGACACGAUGCUC GAUACAGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAUCG UGUCAGGUU	499
LPA-3109	CUGACACGAUGCUCAG AUGAAGAAT	100	AUUCUUCAUCUGAGCAUC GUGUCAGGU	500

LPA-3110	UGACACGAUGCUCAGA UGCAGAATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGCAUC GUGUCAGG	501
LPA-3111	GACACGAUGCUCAGAU GCAAAAUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAGCA UCGUGUCAG	502
LPA-3112	ACACGAUGCUCAGAUG CAGAAUGGA	103	UCCAUUCUGCAUCUGAGCA UCGUGUCA	503
LPA-3113	CACGAUGCUCAGAUGC AGAAUGGAC	104	GUCCAUUCUGCAUCUGAGC AUCGUGUC	504
LPA-3229	UGCUACUACCAUUAUG GACAGAGTT	105	AACUCUGUCCAUA AUGGU AGUAGCAGU	505
LPA-3230	GCUACUACCAUUAUGG ACAAAGUTA	106	UAACUUUGUCCAUA AUGG UAGUAGCAG	506
LPA-3231	CUACUACCAUUAUGGA CAGAGUUAC	107	GUAACUCUGUCCAUA AUG GUAGUAGCA	507
LPA-3232	UACUACCAUUAUGGAC AGAAUUACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUA AU GGUAGUAGC	508
LPA-3233	ACUACCAUUAUGGACA GAGAUACCG	109	CGGUAUCUCUGUCCAUA A UGGUAGUAG	509
LPA-3234	CUACCAUUAUGGACAG AGUAACCGA	110	UCGGUUACUCUGUCCAUA AUGGUAGUA	510
LPA-3235	UACCAUUAUGGACAGA GUUACCGAG	111	CUCGGUAACUCUGUCCAUA AUGGUAGU	511
LPA-3236	ACCAUUAUGGACAGAG UUAACGAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUCCA AAUGGUAG	512
LPA-3257	GAGGCACAUACUCCACC ACAGUCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGUAU GUGCCUCGG	513
LPA-3267	CUCCACCACUGUCACAG GAAGAACT	114	AGUUCUCCUGUGACAGU GGUGGAGUA	514
LPA-3280	ACAGGAAGAACUUGCC AAGAUUGGT	115	ACCAAUCUUGGCAAGUUC UUCCUGUGA	515
LPA-3281	CAGGAAGAACUUGCCA AGCAUGGTC	116	GACCAUGCUUGGCAAGUU CUCCUGUG	516
LPA-3282	AGGAAGAACUUGCCAA	117	UGACCUAGCUUGGCAAGU	517

	GCUAGGUCA		UCUUCCUGU	
LPA-3283	GGAAGAACUUGCCAAG CUUAGUCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCAAG UUCUUCCUG	518
LPA-3284	GAAGAACUUGCCAAGC UUGAUCATC	119	GAUGAUCAAGCUUGGCAA GUUCUCCU	519
LPA-3285	AAGAACUUGCCAAGCU UGGACAUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGGCA AGUUCUCC	520
LPA-3286	AGAACUUGCCAAGCUU GGUAAUCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUGGC AAGUUCUUC	521
LPA-3287	GAACUUGCCAAGCUUG GUCAUCUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUUGG CAAGUUCU	522
LPA-3288	AACUUGCCAAGCUUGG UCAACUATG	123	CAUAGUUGACCAAGCUUG GCAAGUUCU	523
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUUGGU CAUAUAUGA	124	UCAUAUAUGACCAAGCUU GGCAAGUUC	524
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUGGUC AUCAAUGAC	125	GUCAUUGAUGACCAAGCU UGGCAAGUU	525
LPA-3291	UUGCCAAGCUUGGUCA UCUAUGACA	126	UGUCAUAGAUGACCAAGC UUGGCAAGU	526
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGUCAU CUAAGACAC	127	GUGUCUAGAUGACCAAG CUUGGCAAG	527
LPA-3298	GCUUGGUCAUCUAUGA CACAACACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGAUG ACCAAGCUU	528
LPA-3300	UUGGUCAUCUAUGACA CCAAACCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUAGA UGACCAAGC	529
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGACAC CACACCAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAUAG AUGACCAAG	530
LPA-3303	GUCAUCUAUGACACCA CACAAGCAT	131	AUGCUUGUGUGGUGUCAU AGAUGACCA	531
LPA-3305	CAUCUAUGACACCACAC CAACAUAG	132	CUAUGUUGGUGUGGUGUC AUAGAUGAC	532
LPA-3306	AUCUAUGACACCACACC AGAAUAGT	133	ACUAUUCUGGUGUGGUGU CAUAGAUGA	533

LPA-3308	CUAUGACACCACACCAG CAAAGUCG	134	CGACUUUGCUGGUGUGGU GUCAUAGAU	534
LPA-3329	GUCGGACCCCAGAAA CUAACCAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUGGG GUCCGACUA	535
LPA-3330	UCGGACCCCAGAAAAC UACACAAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUCUGG GGUCCGACU	536
LPA-3340	GAAAACUACCCAAAUG CUGACCUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUGGGU AGUUUUCUG	537
LPA-3391	GCUGAGAUUCGCCCUU GGUAUUACA	138	UGUAAUACCAAGGGCGAA UCUCAGCAU	538
LPA-3392	CUGAGAUUCGCCCUUG GUGAUACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGCGA AUCUCAGCA	539
LPA-3394	GAGAUUCGCCCUUGGU GUUACACCA	140	UGGUGUAACACCAAGGGC GAAUCUCAG	540
LPA-3395	AGAUUCGCCCUUGGUG UUAACCAT	141	AUGGUUUAACACCAAGGG CGAAUCUCA	541
LPA-3398	UUCGCCCUUGGUGUUA CACAAUGGA	142	UCCAUUGUGUAACACCAA GGGCGAAUC	542
LPA-3404	CUUGGUGUUACACCAU GGAACCCAG	143	CUGGGUCCAUGGUGUAA CACCAAGGG	543
LPA-3405	UUGGUGUUACACCAUG GAUACCAGT	144	ACUGGUAUCCAUGGUGUA ACACCAAGG	544
LPA-3406	UGGUGUUACACCAUGG AUCACAGTG	145	CACUGUGAUCCAUGGUGU AACACCAAG	545
LPA-3407	GGUGUUACACCAUGGA UCCAAGUGT	146	ACACUUGGAUCCAUGGUG UAACACCAA	546
LPA-3409	UGUUACACCAUGGAUC CCAUGUCA	147	UGACAUUGGGAUCCAUGG UGUAACACC	547
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCCUUG CAAUCUCA	148	UGAGAUUUGCAAGGACAC UUGAUUCUG	548
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCUUGC AACACUCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGACA CUUGAUUCU	549
LPA-3474	AUCAAGUGUCCUUGCA	150	CGUGAUAGUUGCAAGGAC	550

	ACUAUCACG		ACUUGAUUC	
LPA-3584	AUGGACAGAGUUAUCG AGGAUCATT	151	AAUGAUCCUCGAUAACUC UGUCCAUCA	551
LPA-3585	UGGACAGAGUUAUCGA GGCACAUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAACU CUGUCCAUC	552
LPA-3655	ACACCACACUGGCAUCA GAAGACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCAGU GUGGUGUCA	553
LPA-3747	UUGGUGUUAUACCAUG GAUACCAAT	154	AUUGGUAUCCAUGGUUAUA ACACCAAGG	554
LPA-3748	UGGUGUUAUACCAUGG AUCACAATG	155	CAUUGUGAUCCAUGGUUAU AACACCAAG	555
LPA-3749	GGUGUUAUACCAUGGA UCCAAAUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUGGUA UAACACCAA	556
LPA-3750	GUGUUAUACCAUGGAU CCCAAUGTC	157	GACAUUGGGAUCCAUGGU AUAACACCA	557
LPA-3773	UCAGAUGGGAGUACUG CAAACUGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACUCCC AUCUGACA	558
LPA-3776	GAUGGGAGUACUGCAA CCUAACACA	159	UGUGUUAGGUUGCAGUAC UCCCAUCUG	559
LPA-3777	AUGGGAGUACUGCAAC CUGACACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAGUA CUCCCAUCU	560
LPA-3778	UGGGAGUACUGCAACC UGAAACAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCAGU ACUCCCAUC	561
LPA-3779	GGGAGUACUGCAACCU GACACAATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGCAG UACUCCCAU	562
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAACAA GCAACAACG	163	CGUUGUUGCUUGUUCAGA AACAGCCGU	563
LPA-3844	GUUUCUGAACAAAGCAC CAAAGGAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUGUU CAGAAACAG	564
LPA-3927	CUCCACCACUGUUACAG GAAGGACA	165	UGUCCUCCUGUAACAGU GGUGGAGAA	565
LPA-3928	UCCACCACUGUUACAG GAAAGACAT	166	AUGUCUUUCCUGUAACAG UGGUGGAGA	566

LPA-3929	CCACCACUGUUACAGG AAGAACATG	167	CAUGUUCUUCCUGUAACA GUGGUGGAG	567
LPA-3972	GACACCACACUGGCAUC AGAGAACC	168	GGUUCUCUGAUGCCAGUG UGGUGUCAU	568
LPA-3973	ACACCACACUGGCAUCA GAAAACCA	169	UGGUUUUCUGAUGCCAGU GUGGUGUCA	569
LPA-3999	AGAAUACUACCCAAAU GGUAGCCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGGUA GUAUUCUGU	570
LPA-4000	GAAUACUACCCAAAUG GUGACCUGA	171	UCAGGUCACCAUUUGGGU AGUAUUCUG	571
LPA-4001	AAUACUACCCAAAUGG UGGACUGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUGGG UAGUAUUCU	572
LPA-4185	UCCUUCUGAAGAAGCA CCAACUGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCUUC AGAAGGAAG	573
LPA-4186	CCUUCUGAAGAAGCAC CAAUGAAA	174	UUUCAUUUGGUGCUUCU CAGAAGGAA	574
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGCAC AACAGAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUUCU UCAGAAGGA	575
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCACCA ACUAAAAAC	176	GUUUUUAGUUGGUGCUUC UUCAGAAGG	576
LPA-4189	UCUGAAGAAGCACCAA CUGAAAACA	177	UGUUUUCAGUUGGUGCUU CUUCAGAAG	577
LPA-4190	CUGAAGAAGCACCAAC UGAAAACAG	178	CUGUUUUCAGUUGGUGCU UCUUCAGAA	578
LPA-4191	UGAAGAAGCACCAACU GAAAACAGC	179	GCUGUUUUCAGUUGGUGC UUCUUCAGA	579
LPA-4192	GAAGAAGCACCAACUG AAAACAGCA	180	UGCUGUUUUCAGUUGGUG CUUCUUCAG	580
LPA-4193	AAGAAGCACCAACUGA AAAACAGCAC	181	GUGCUIUUUUCAGUUGGU GCUUCUUCA	581
LPA-4194	AGAAGCACCAACUGAA AACAGCACT	182	AGUGCUGUUUUCAGUUGG UGCUCUUC	582
LPA-4195	GAAGCACCAACUGAAA	183	CAGUGUUGUUUUCAGUUG	583

	ACAACACTG		GUGCUUCU	
LPA-4196	AAGCACCAACUGAAAA CAGAACUGG	184	CCAGUUCUGUUUCAGUU GGUGCUUCU	584
LPA-4239	AGGUGAUGGACAGAGU UAUAGAGGC	185	GCCUCUAUAACUCUGUCCA UCACCUCG	585
LPA-4269	CUCCACCACUAUCACAG GAAGAACA	186	UGUUCUCCUGUGAUAGU GGUGGAGAG	586
LPA-4270	UCCACCACUAUCACAGG AAAAACAT	187	AUGUUUUCCUGUGAUAG UGGUGGAGA	587
LPA-4271	CCACCACUAUCACAGGA AGAACATG	188	CAUGUUCUCCUGUGAUA GUGGUGGAG	588
LPA-4272	CACCACUAUCACAGGA AGAACAUGT	189	ACAUGUUCUCCUGUGAU AGUGGUGGA	589
LPA-4273	ACCACUAUCACAGGAA GAAAAUGTC	190	GACAUUUUCUCCUGUGA UAGUGGUGG	590
LPA-4274	CCACUAUCACAGGAAG AACAUUGUCA	191	UGACAUGUUCUCCUGUG AUAGUGGUG	591
LPA-4275	CACUAUCACAGGAAGA ACAAGUCAG	192	CUGACUUGUUCUCCUGU GAUAGUGGU	592
LPA-4276	ACUAUCACAGGAAGAA CAUAUCAGT	193	ACUGAUAUGUUCUCCUG UGAUAGUGG	593
LPA-4277	CUAUCACAGGAAGAAC AUGACAGTC	194	GACUGUCAUGUUCUCCU GUGAUAGUG	594
LPA-4278	UAUCACAGGAAGAACA UGUAAGUCT	195	AGACUUACAUGUUCUCC UGUGAUAGU	595
LPA-4279	AUCACAGGAAGAACA GUCAGUCTT	196	AAGACUGACAUGUUCUUC CUGUGAUAG	596
LPA-4280	UCACAGGAAGAACAUG UCAAUUCUTG	197	CAAGAUUGACAUGUUCU CCUGUGAUA	597
LPA-4281	CACAGGAAGAACAUGU CAGACUUGG	198	CCAAGUCUGACAUGUUCU UCCUGUGAU	598
LPA-4282	ACAGGAAGAACAUGUC AGUAUUGGT	199	ACCAAUACUGACAUGUUC UCCUGUGA	599

LPA-4285	GGAAGAACAUGUCAGU CUUAGUCGT	200	ACGACUAAGACUGACAUG UUCUUCCUG	600
LPA-4286	GAAGAACAUGUCAGUC UUGAUCGTC	201	GACGAUCAAGACUGACAU GUUCUUCU	601
LPA-4287	AAGAACAUGUCAGUCU UGGACGUCT	202	AGACGUCCAAGACUGACA UGUUCUCC	602
LPA-4288	AGAACAUGUCAGUCUU GGUAGUCTA	203	UAGACUACCAAGACUGAC AUGUUCUUC	603
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAUCCC AUUAUACTA	204	UAGUAUAAUGGGAUCCUC CGAUGCCAA	604
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGCUGG CCUAACCAG	205	CUGGUUAGGCCAGCAUUU GGAUAGUAU	605
LPA-4517	GCACAGAGGCUCCUUC UGAACAAGC	206	GCUUGUUCAGAAGGAGCC UCUGUGCUU	606
LPA-4527	UCCUUCUGAACAAGCA CCAACUGAG	207	CUCAGUUGGUGCUUGUUC AGAAGGAGC	607
LPA-4528	CCUUCUGAACAAGCACC ACAUGAGA	208	UCUCAUGUGGUGCUUGUU CAGAAGGAG	608
LPA-4529	CUUCUGAACAAGCACC ACCAGAGAA	209	UUCUCUGGUGGUGCUUGU UCAGAAGGA	609
LPA-4530	UUCUGAACAAGCACCA CCUAAGAAA	210	UUUCUUAGGUGGUGCUUG UUCAGAAGG	610
LPA-4531	UCUGAACAAGCACCACC UGAGAAAA	211	UUUCUCAGGUGGUGCUU GUUCAGAAG	611
LPA-4532	CUGAACAAGCACCACCU GAAAAAAG	212	CUUUUUCAGGUGGUGCU UGUUCAGAA	612
LPA-4533	UGAACAAGCACCACCU GAGAAAAGC	213	GCUUUUCUCAGGUGGUGC UUGUUCAGA	613
LPA-4534	GAACAAGCACCACCUG AGAAAAGCC	214	GGCUUUUCUCAGGUGGUG CUUGUUCAG	614
LPA-4535	AACAAGCACCACCUGA GAAAAGCCC	215	GGGCUUUUCUCAGGUGGU GCUUGUUCA	615
LPA-4537	CAAGCACCACCUGAGA	216	CAGGGUUUUUCUCAGGUG	616

	AAAACCCTG		GUGCUUGUU	
LPA-4538	AAGCACCACCUGAGAA AAGACCUGT	217	ACAGGUCUUUUCUCAGGU GGUGCUUGU	617
LPA-4539	AGCACCACCUGAGAAA AGCACUGTG	218	CACAGUGCUUUUCUCAGG UGGUGCUUG	618
LPA-4547	CUGAGAAAAGCCCUGU GGUACAGGA	219	UCCUGUACCACAGGGCUUU UCUCAGGU	619
LPA-4556	GCCCUGUGGUCCAGGA UUGAUACCA	220	UGGUAUCAAUCCUGGACC ACAGGGCUU	620
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGAUUG CUAACAUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCCUGG ACCACAGGG	621
LPA-4611	CUCCACCACUGUCACAG GAAGGACC	222	GGUCCUCCUGUGACAGU GGUGGAGGA	622
LPA-4612	UCCACCACUGUCACAGG AAAGACCT	223	AGGUCUUUCCUGUGACAG UGGUGGAGG	623
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUAUGA UACAACACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGAUG ACCAAGAUU	624
LPA-4643	CUUGGUCAUCUAUGAU ACCACACTG	225	CAGUGUGGUAUCAUAGAU GACCAAGAU	625
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUGAUA CCAAACUGG	226	CCAGUUUGGUAUCAUAGA UGACCAAGA	626
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGAUAC CACACUGGC	227	GCCAGUGUGGUAUCAUAG AUGACCAAG	627
LPA-4646	GGUCAUCUAUGAUACC ACAAUGGCA	228	UGCCAUUGUGGUAUCAUA GAUGACCAA	628
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUACCA CACAGGCAT	229	AUGCCUGUGUGGUAUCAU AGAUGACCA	629
LPA-4648	UCAUCUAUGAUACCAC ACUAGCATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAUCA UAGAUGACC	630
LPA-4649	CAUCUAUGAUACCACA CUGACAUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUAUC AUAGAUGAC	631
LPA-4650	AUCUAUGAUACCACAC UGGAAUCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGUAU CAUAGAUGA	632

LPA-4651	UCUAUGAUACCCACACU GGCAUCAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGGUA UCAUAGAUG	633
LPA-4652	CUAUGAUACCCACACUG GCAACAGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUGGU AUCAUAGAU	634
LPA-4655	UGAUACCCACACUGGCA UCAAAGGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGUGU GGUAUCAUA	635
LPA-4657	AUACCCACACUGGCAUC AGAAGACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCAGU GUGGUAUCA	636
LPA-4673	AGAGGACCCCAGAAAA CUAACCAAA	237	UUUGGUUAGUUUCUGGG GUCCUCUGA	637
LPA-4674	GAGGACCCCAGAAAAC UACACAAAT	238	AUUUGUGUAGUUUCUGG GGUCCUCUG	638
LPA-4712	AGAACUACUGCAGGAA UCCAGAUTC	239	GAAUCUGGAUUCUGCAG UAGUUCUCG	639
LPA-4715	ACUACUGCAGGAAUCC AGAAUCUGG	240	CCAGAUUCUGGAUUCUGC AGUAGUUC	640
LPA-4717	UACUGCAGGAAUCCAG AUUAUGGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAUUCU GCAGUAGU	641
LPA-4718	ACUGCAGGAAUCCAGA UUCAGGGAA	242	UUCCCUGAAUCUGGAUUC UGCAGUAG	642
LPA-4719	CUGCAGGAAUCCAGAU UCUAGGAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGAUU CCUGCAGUA	643
LPA-4720	UGCAGGAAUCCAGAUU CUGAGAAAC	244	GUUUCUCAGAAUCUGGAU UCCUGCAGU	644
LPA-4721	GCAGGAAUCCAGAUUC UGGAAAACA	245	UGUUUCCAGAAUCUGGA UUCCUGCAG	645
LPA-4724	GGAUCCAGAUUCUGG GAAACAACC	246	GGUUGUUUCCAGAAUCU GGAUUCUG	646
LPA-4738	GGGAAACAACCCUGGU GUUACACAA	247	UUGUGUAACACCAGGGUU GUUUCCCAG	647
LPA-4739	GGAAACAACCCUGGUG UUAACAAC	248	GUUGUUUAACACCAGGGU UGUUUCCA	648
LPA-4771	UGUGUGAGGUGGGAGU	249	GAUUGUAGUACUCCCACCU	649

	ACUACAATC		CACACACG	
LPA-4772	GUGUGAGGUGGGAGUA CUGAAAUCT	250	AGAUUUCAGUACUCCCACC UCACACAC	650
LPA-4774	GUGAGGUGGGAGUACU GCAAUCUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUCCCA CCUCACAC	651
LPA-4775	UGAGGUGGGAGUACUG CAAACUGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACUCCC ACCUCACA	652
LPA-4795	CUGACACAAUGCUCAG AAAAAGAAT	253	AUUCUUUUUCUGAGCAUU GUGUCAGAU	653
LPA-4796	UGACACAAUGCUCAGA AACAGAATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGCAU UGUGUCAGA	654
LPA-4797	GACACAAUGCUCAGAA ACAAAAUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAGCA UUGUGUCAG	655
LPA-4798	ACACAAUGCUCAGAAA CAGAAUCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGAGC AUUGUGUCA	656
LPA-4799	CACAAUGCUCAGAAAC AGAAUCAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUGAG CAUUGUGUC	657
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAAACA GAAACAGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCUGA GCAUUGUGU	658
LPA-4801	CAAUGCUCAGAAACAG AAUAAGGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUCUG AGCAUUGUG	659
LPA-4802	AAUGCUCAGAAACAGA AUCAGGUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUUCU GAGCAUUGU	660
LPA-4803	AUGCUCAGAAACAGAA UCAAGUGTC	261	GACACUUGAUUCUGUUUC UGAGCAUUG	661
LPA-4804	UGCUCAGAAACAGAAU CAGAUGUCC	262	GGACAUCUGAUUCUGUUU CUGAGCAUU	662
LPA-4806	CUCAGAAACAGAAUCA GGUAUCCTA	263	UAGGAUACCUGAUUCUGU UUCUGAGCA	663
LPA-4808	CAGAAACAGAAUCAGG UGUACUAGA	264	UCUAGUACACCUGAUUCU GUUUCUGAG	664
LPA-4809	AGAAACAGAAUCAGGU GUCAUAGAG	265	CUCUAUGACACCUGAUUCU GUUUCUGA	665

LPA-4810	GAAACAGAAUCAGGUG UCCAAGAGA	266	UCUCUUGGACACCUGAUUC UGUUUCUG	666
LPA-4811	AAACAGAAUCAGGUGU CCUAGAGAC	267	GUCUCUAGGACACCUGAU UCUGUUUCU	667
LPA-4812	AACAGAAUCAGGUGUC CUAAAGACT	268	AGUCUUUAGGACACCUGA UUCUGUUUC	668
LPA-4814	CAGAAUCAGGUGUCCU AGAAACUCC	269	GGAGUUUCUAGGACACCU GAUUCUGUU	669
LPA-4816	GAAUCAGGUGUCCUAG AGAAUCCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGACAC CUGAUUCUG	670
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUAGAG ACUACCACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGGAC ACCUGAUUC	671
LPA-4822	GGUGUCCUAGAGACUC CCAAUGUTG	272	CAACAUUGGGAGUCUCUA GGACACCUG	672
LPA-4827	CCUAGAGACUCCCACUG UUAUUGCA	273	UGGAAUAACAGUGGGAGU CUCUAGGAC	673
LPA-4828	CUAGAGACUCCCACUG UUGAUCCAG	274	CUGGAUCAACAGUGGGAG UCUCUAGGA	674
LPA-4829	UAGAGACUCCCACUGU UGUACCACT	275	ACUGGUACAACAGUGGGGA GUCUCUAGG	675
LPA-4830	AGAGACUCCCACUGUU GUUACAGTT	276	AACUGUAACAACAGUGGG AGUCUCUAG	676
LPA-4831	GAGACUCCCACUGUUG UUCAAGUTC	277	GAACUUGAACAACAGUGG GAGUCUCUA	677
LPA-4832	AGACUCCCACUGUUGU UCCAGUUC	278	GGAACUGGAACAACAGUG GGAGUCUCU	678
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAGCAG CACAACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUCAG AAUGAGCCU	679
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGCAGC ACCAACUGA	280	UCAGUUGGUGCUGCUUCA GAAUGAGCC	680
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCAGCA CCAACUGAG	281	CUCAGUUGGUGCUGCUUC AGAAUGAGC	681
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAGCAC	282	GCUCAUUUGGUGCUGCUU	682

	CAA AUGAGC		CAGAAUGAG	
LPA-4871	AUUCUGAAGCAGCACC AACAGAGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUGCU UCAGAAUGA	683
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCACCA ACUAAGCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCUGC UUCAGAAUG	684
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACCAA CUGAGCAAA	285	UUUGCUCAGUUGGUGCUG CUUCAGAAU	685
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCAAC UGAACAAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUGC GCUUCAGAA	686
LPA-4875	UGAAGCAGCACCAACU GAGAAAACC	287	GGUUUUCUCAGUUGGUGC UGCUCAGAA	687
LPA-4876	GAAGCAGCACCAACUG AGCAAACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGGUG CUGCUUCAG	688
LPA-4877	AAGCAGCACCAACUGA GCAAACCCC	289	GGGUUUGCUCAGUUGGU GCUGCUUCA	689
LPA-4912	CAGUGCUACCAUGGUA AUGACCAGA	290	UCUGGUCAUUACCAUGGU AGCACUGCC	690
LPA-4913	AGUGCUACCAUGGUAA UGGACAGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAUGGU AGCACUGC	691
LPA-4948	ACAUUCUCCACCACUGU CAAAGGAA	292	UCCCUUGACAGUGGUGG AGAAUGUGC	692
LPA-4959	CACUGUCACAGGAAGG ACAAGUCAA	293	UUGACUUGUCCUCCUGU GACAGUGGU	693
LPA-4960	ACUGUCACAGGAAGGA CAUAUCAAT	294	AUUGAUAUGUCCUCCUG UGACAGUGG	694
LPA-4961	CUGUCACAGGAAGGAC AUGACAATC	295	GAUUGUCAUGUCCUCCU GUGACAGUG	695
LPA-4962	UGUCACAGGAAGGACA UGUAAAUCT	296	AGAUUACAUGUCCUCC UGUGACAGU	696
LPA-4963	GUCACAGGAAGGACAU GUCAAUCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCUUC CUGUGACAG	697
LPA-4964	UCACAGGAAGGACAUG UCAAUCUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCCU CCUGUGACA	698

LPA-4966	ACAGGAAGGACAUGUC AAUAUUGGT	299	ACCAAUAUUGACAUGUCC UUCCUGUGA	699
LPA-4967	CAGGAAGGACAUGUCA AUCAUGGTC	300	GACCAUGAUUGACAUGUC CUUCCUGUG	700
LPA-4968	AGGAAGGACAUGUCA UCUAGGUCA	301	UGACCUAGAUUGACAUGU CCUCCUGU	701
LPA-4969	GGAAGGACAUGUCAAU CUUAGUCAT	302	AUGACUAAGAUUGACAUG UCCUCCUG	702
LPA-4970	GAAGGACAUGUCAAU UUGAUCATC	303	GAUGAUCAAGAUUGACA GUCCUCCU	703
LPA-4971	AAGGACAUGUCAAU UGGACAUC	304	GGAUGUCCAAGAUUGACA UGUCCUCC	704
LPA-4972	AGGACAUGUCAAU GGUAAUCCA	305	UGGAUUACCAAGAUUGAC AUGUCCUUC	705
LPA-4973	GGACAUGUCAAU GUCAUCCAT	306	AUGGAUGACCAAGAUUGA CAUGUCCU	706
LPA-4974	GACAUGUCAAU UCAACCATG	307	CAUGGUUGACCAAGAUUG ACAUGUCCU	707
LPA-4975	ACAUGUCAAU CAUACAUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGAU GACAUGUCC	708
LPA-4976	CAUGUCAAU AUCAAUGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAGAU UGACAUGUC	709
LPA-4977	AUGUCAAU UCCAUGACA	310	UGUCAUGGAUGACCAAGA UUGACAUGU	710
LPA-4978	UGUCAAU CCAAGACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCAAG AUUGACAUG	711
LPA-4979	GUCAAUCU CAUAACACC	312	GGUGUUAUGGAUGACCAA GAUUGACAU	712
LPA-4980	UCAAUUCU AUGACACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGACCA AGAUUGACA	713
LPA-4981	CAAUCU UGAAACCAC	314	GUGGUUCAUGGAUGACC AAGAUUGAC	714
LPA-4982	AAUCU UGGUCAUCCA	315	UGUGGUGUCAUGGAUGAC	715

	GACACCACA		CAAGAUUGA	
LPA-4983	AUCUUGGUCAUCCAUG ACAACACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAUGA CCAAGAUUG	716
LPA-5048	UGACAAUGAACUACUG CAGAAUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGUUC AUUGUCAGG	717
LPA-5049	GACAAUGAACUACUGC AGGAAUCCA	318	UGGAUUCCUGCAGUAGUU CAUUGUCAG	718
LPA-5050	ACAAUGAACUACUGCA GGAAUCCAG	319	CUGGAUUCCUGCAGUAGU UCAUUGUCA	719
LPA-5051	CAAUGAACUACUGCAG GAAACCAGA	320	UCUGGUUCCUGCAGUAG UUCAUUGUC	720
LPA-5052	AAUGAACUACUGCAGG AAUACAGAT	321	AUCUGUAUUCCUGCAGUA GUUCAUUGU	721
LPA-5053	AUGAACUACUGCAGGA AUCAAGATG	322	CAUCUUGAUUCCUGCAGU AGUUCAUUG	722
LPA-5054	UGAACUACUGCAGGAA UCCAGAUGC	323	GCAUCUGGAUUCCUGCAG UAGUUCAUU	723
LPA-5058	CUACUGCAGGAAUCCA GAUACCGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUCCU GCAGUAGUU	724
LPA-5084	CAGGCCCUUGGUGUUU UACAAUGGA	325	UCCAUUGUAAAACACCAA GGGCCUGUA	725
LPA-5090	CUUGGUGUUUUACCAU GGAACCCAG	326	CUGGGUCCAUGGUAAAA CACCAAGGG	726
LPA-5091	UUGGUGUUUUACCAUG GACACCAGC	327	GCUGGUGUCCAUGGUAAA ACACCAAGG	727
LPA-5092	UGGUGUUUUACCAUGG ACCACAGCA	328	UGCUGUGGUCCAUGGUAA AACACCAAG	728
LPA-5093	GGUGUUUUACCAUGGA CCCAAGCAT	329	AUGCUUGGGUCCAUGGUA AAACACCAA	729
LPA-5094	GUGUUUUACCAUGGAC CCCAGCATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUGGU AAAACACCA	730
LPA-5096	GUUUUACCAUGGACCC CAGAAUCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCAUG GUAAAACAC	731

LPA-5124	GGAGUACUGCAACCUG ACGAGAUGC	332	GCAUCUCGUCAGGUUGCA GUACUCCCA	732
LPA-5125	GAGUACUGCAACCUGA CGCAAUGCT	333	AGCAUUGCGUCAGGUUGC AGUACUCCC	733
LPA-5127	GUACUGCAACCUGACG CGAAGCUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGGUU GCAGUACUC	734
LPA-5128	UACUGCAACCUGACGC GAUACUCAG	335	CUGAGUAUCGCGUCAGGU UGCAGUACU	735
LPA-5131	UGCAACCUGACGCGAU GCUAAGACA	336	UGUCUUAGCAUCGCGUCA GGUUGCAGU	736
LPA-5136	CCUGACGCGAUGCUC GACACAGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAUCG CGUCAGGUU	737
LPA-5137	CUGACGCGAUGCUCAG ACAAAGAAG	338	CUUCUUUGUCUGAGCAUC GCGUCAGGU	738
LPA-5144	GAUGCUCAGACACAGA AGGAACUGT	339	ACAGUCCUUCUGUGUCU GAGCAUCGC	739
LPA-5145	AUGCUCAGACACAGAA GGGACUGTG	340	CACAGUCCUUCUGUGUCU GAGCAUCG	740
LPA-5151	AGACACAGAAGGGACU GUGAUCGCT	341	AGCGAUCACAGUCCCUUCU GUGUCUGA	741
LPA-5467	GCAUCCUCUUCAUUUG AUUAUGGGA	342	UCCCAUAAUCAAAUGAAG AGGAUGCAC	742
LPA-5468	CAUCCUCUUCAUUUGA UUGAGGGAA	343	UUCCCUCAAUCAAAUGAA GAGGAUGCA	743
LPA-5469	AUCCUCUUCAUUUGAU UGUAGGAAG	344	CUUCCUACAAUCAAAUGA AGAGGAUGC	744
LPA-5470	UCCUCUUCAUUUGAUU GUGAGAAGC	345	GCUUCUCACAAUCAAAUG AAGAGGAUG	745
LPA-5471	CCUCUUCAUUUGAUUG UGGAAAGCC	346	GGCUUCCACAAUCAAAU GAAGAGGAU	746
LPA-5474	CUUCAUUUGAUUGUGG GAAACCUCA	347	UGAGGUUCCACAAUCA AAUGAAGAG	747
LPA-5475	UUCAUUUGAUUGUGGG	348	UUGAGUCUCCACAAUCA	748

	AAGACUCAA		AAUGAAGA	
LPA-5476	UCAUUUGAUUGUGGGA AGCAUCAAG	349	CUUGAUGCUUCCCACAAUC AAAUGAAG	749
LPA-5477	CAUUUGAUUGUGGGAA GCCACAAGT	350	ACUUGUGGCUUCCCACAAU CAAUGAA	750
LPA-5478	AUUUGAUUGUGGGAAG CCUAAAGTG	351	CACUUUAGGCUUCCCACAA UCAAAUGA	751
LPA-5486	GUGGGAAGCCUCAAGU GGAACCGAA	352	UUCGGUUCCACUUGAGGC UUCCCACAA	752
LPA-5509	AAGAAAUGUCCUGGAA GCAAUGUAG	353	CUACAUUGCUUCCAGGACA UUUCUUCG	753
LPA-5510	AGAAAUGUCCUGGAAG CAUAGUAGG	354	CCUACUAUGCUUCCAGGAC AUUUCUUC	754
LPA-5511	GAAAUGUCCUGGAAGC AUUAUAGGG	355	CCCUAUA AUGCUUCCAGGA CAUUCUU	755
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAGCAU UGUAGGGGG	356	CCCCUACAAUGCUUCCAG GACAUUC	756
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGCAUU GUAAGGGGG	357	CCCCUACAAUGCUUCCA GGACAUUU	757
LPA-5581	AGAACAAGGUUUGGAA AGCACUUCT	358	AGAAGUGCUUCCAAACC UUGUUCUGA	758
LPA-5582	GAACAAGGUUUGGAAA GCAAUUCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAAACC UUGUUCUG	759
LPA-5583	AACAAGGUUUGGAAAG CACAUUCTG	360	ACAGAUGUGCUUCCAAA CCUUGUUCU	760
LPA-5584	ACAAGGUUUGGAAAGC ACUACUGTG	361	CACAGUAGUGCUUCCAA ACCUUGUUC	761
LPA-5585	CAAGGUUUGGAAAGCA CUUAUGUGG	362	CCACAUAAGUGCUUCCAA ACCUUGUU	762
LPA-5586	AAGGUUUGGAAAGCAC UUCAGUGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUCCA AACCUUGU	763
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGCACU UCUAUGGAG	364	CUCCAUAAGAAGUGCUUCC AAACCUUG	764

LPA-5592	UGGAAAGCACUUCUGU GGAAGCACC	365	GGUGCUUCCACAGAAGUG CUUUCCAAA	765
LPA-5606	GUGGAGGCACCUUAAU AUCACCAGA	366	UCUGGUGAUUAUAAGGUG CCUCCACAG	766
LPA-5616	CUUAAUAUCCCCAGAG UGGAUGCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGGGAU AUUAAGGU	767
LPA-5618	UAAUAUCCCCAGAGUG GGUACUGAC	368	GUCAGUACCCACUCUGGGG AUUAUAAG	768
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUGACU GCUACUCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGCAC CCACUCUGG	769
LPA-5685	CAAGGUCAUCCUGGGU GCAAACCAA	370	UUGGUUUGCACCCAGGAU GACCUUGUA	770
LPA-5694	CCUGGGUGCACACCAA GAAAUGAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGUGC ACCCAGGAU	771
LPA-5699	GUGCACACCAAGAAGU GAAACUCGA	372	UCGAGUUUCACUUCUUGG UGUGCACCC	772
LPA-5775	AGCAGAUAUUGCCUUG CUAAAGCTA	373	UAGCUUUAGCAAGGCAAU AUCUGCUUG	773
LPA-5776	GCAGAUAUUGCCUUGC UAAAGCUAA	374	UUAGCUUUAGCAAGGCAA UAUCUGCUU	774
LPA-5777	CAGAUAUUGCCUUGCU AAAACUAAG	375	CUUAGUUUUAGCAAGGCA AUAUCUGCU	775
LPA-5778	AGAUAUUGCCUUGC AAGAUAGC	376	GCUUAUCUUUAGCAAGGC AAUAUCUGC	776
LPA-5779	GAUAUUGCCUUGC AGCAAAGCA	377	UGC UUUGCUUUAGCAAGG CAAUAUCUG	777
LPA-5780	AUAUUGCCUUGC GCUAAGCAG	378	CUGC UUAGCUUUAGCAAG GCAAUAUCU	778
LPA-5781	UAUUGCCUUGC CUAAGCAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAGCAA GGCAAUAUC	779
LPA-5813	UCAUCACUGACAAAGU AAUACCAGC	380	GCUGGUAUUACUUUGUCA GUGAUGACG	780
LPA-5873	GGACUGAAUGUUACAU	381	CAGCCUGUGAUGUAACAU	781

	CACAGGCTG		UCAGUCCUG	
LPA-5874	GACUGAAUGUUACAUC ACUAGCUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAACA UUCAGUCCU	782
LPA-5875	ACUGAAUGUUACAUCA CUGACUGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUAAC AUUCAGUCC	783
LPA-5876	CUGAAUGUUACAUCAC UGGAUGGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGUAAC AUUCAGUC	784
LPA-5877	UGAAUGUUACAUCACU GGCAGGGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUGUAA CAUUCAGU	785
LPA-5879	AAUGUUACAUCACUGG CUGAGGAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGAUGU AACAUUCA	786
LPA-5902	GAAACCCAAGGUACCU UUGAGACTG	387	CAGUCUCAAGGUACCUU GGGUUUCUC	787
LPA-0190-M1	UCCACCACUGUCACAGG AAAGCAGCCGAAAGGC UGC	388	UUUCCUGUGACAGUGGUG GAGG	788
LPA-0501-M1	UGGUAAUGGACAGAGU UAUAGCAGCCGAAAGG CUGC	389	UAUAACUCUGUCCAUUACC AGG	789
LPA-3100-M1	UACUGCAACCUGACAC GAUAGCAGCCGAAAGG CUGC	390	UAUCGUGUCAGGUUGCAG UAGG	790
LPA-3286-M1	AGAACUUGCCAAGCUU GGUAGCAGCCGAAAGG CUGC	391	UACCAAGCUUGGCAAGUU CUGG	791
LPA-3288-M1	AACUUGCCAAGCUUGG UCAAGCAGCCGAAAGG CUGC	392	UUGACCAAGCUUGGCAAG UUGG	792
LPA-3291-M1	UUGCCAAGCUUGGUCA UCUAGCAGCCGAAAGG CUGC	393	UAGAUGACCAAGCUUGGC AAGG	793
LPA-3584-M1	AUGGACAGAGUUAUCG AGGAGCAGCCGAAAGG	394	UCCUCGAUAACUCUGUCCA UGG	794

	CUGC			
LPA-3585-M1	UGGACAGAGUUAUCGA GGCAGCAGCCGAAAGG CUGC	395	UGCCUCGAUAACUCUGUCC AGG	795
LPA-4645-M1	UGGUCAUCUAUGAUAC CACAGCAGCCGAAAGG CUGC	396	UGUGGUAUCAUAGAUGAC CAGG	796
LPA-4717-M1	UACUGCAGGAAUCCAG AUUAGCAGCCGAAAGG CUGC	397	UAAUCUGGAUUCUGCAG UAGG	797
LPA-5510-M1	AGAAAUGUCCUGGAAG CAUAGCAGCCGAAAGG CUGC	398	UAUGCUUCCAGGACAUUU CUGG	798
LPA-3750-M1	GACAACAGAAUAUUUAU CCAAGCAGCCGAAAGG CUGC	399	UUGGAUAAUAUUCUGUUG UCGG	799
LPA-2900-M2	AUGGACAGAGUUAUCA AGGAGCAGCCGAAAGG CUGC	400	UCCUUGAUAACUCUGUCCA UGG	800
LPA-3675-M2	GACAACAGAAUAUUUAU CCAAGCAGCCGAAAGG CUGC	401	UUGGAUAAUAUUCUGUUG UCGG	801
LPA-2900-M3	AUGGACAGAGUUAUCA AGGAGCAGCCGAAAGG CUGC	402	UCCUUGAUAACUCUGUCCA UGG	802
LPA-3675-M3	GACAACAGAAUAUUUAU CCAAGCAGCCGAAAGG CUGC	403	UUGGAUAAUAUUCUGUUG UCGG	803

Человек (Hs): NM_005577.3 (SEQ ID NO: 1)

CTGGGATTGG GACACACTTT CTGGGCACTG CTGGCCAGTC CCAAAATGGA ACATAAGGAA
GTGGTTCTTC TACTTCTTTT ATTTCTGAAA TCAGCAGCAC CTGAGCAAAG CCATGTGGTC
CAGGATTGCT ACCATGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CGTACTCCAC CACTGTCACA
GGAAGGACCT GCCAAGCTTG GTCATCTATG ACACCACATC AACATAATAG GACCACAGAA

AACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT
CCTTATTGTT ATACGAGGGA TCCCGGTGTC AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACGCAATGC
TCAGACGCAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT CCGACTGTTA CCCCAGTTCC AAGCCTAGAG
GCTCCTTCCG AACAAGCACC GACTGAGCAA AGGCCTGGGG TGCAGGAGTG CTACCATGGT
AATGGACAGA GTTATCGAGG CACATACTCC ACCACTGTCA CAGGAAGAAC CTGCCAAGCT
TGGTCATCTA TGACACCACA CTCGCATAGT CGGACCCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC
TTGATCATGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT GCTGTGGCAG CTCCTTATTG TTATACGAGG
GATCCCGGTG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC CTGACGCAAT GCTCAGACGC AGAAGGGACT
GCCGTGCGCG CTCCGACTGT TACCCCGGTT CCAAGCCTAG AGGCTCCTTC CGAACAAGCA
CCGACTGAGC AAAGGCCTGG GGTGCAGGAG TGCTACCATG GTAATGGACA GAGTTATCGA
GGCACATACT CCACCACTGT CACAGGAAGA ACCTGCCAAG CTTGGTCATC TATGACACCA
CACTCGCATA GTCGGACCCC AGAATACTAC CCAAATGCTG GCTTGATCAT GAACTACTGC
AGGAATCCAG ATGCTGTGGC AGCTCCTTAT TGTTATACGA GGGATCCCGG TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA ACCTGACGCA ATGCTCAGAC GCAGAAGGGA CTGCCGTCGC GCCTCCGACT
GTTACCCCGG TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT TCCGAACAAG CACCGACTGA GCAGAGGCCT
GGGGTGCAGG AGTGCTACCA CGGTAATGGA CAGAGTTATC GAGGCACATA CTCCACCACT
GTCACTGGAA GAACCTGCCA AGCTTGGTCA TCTATGACAC CACTCTCGCA TAGTCGGACC
CCAGAATACT ACCCAAATGC TGGCTTGATC ATGAACTACT GCAGGAATCC AGATGCTGTG
GCAGCTCCTT ATTGTTATAC GAGGGATCCC GGTGTCAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACG
CAATGCTCAG ACGCAGAAGG GACTGCCGTC GCGCCTCCGA CTGTTACCCC GGTTC AAGC
CTAGAGGCTC CTCCGAACA AGCACC GACT GAGCAAAGGC CTGGGGT GCA GGAGTGCTAC
CATGGTAATG GACAGAGTTA TCGAGGCACA TACTCCACCA CTGTCACAGG AAGAACCTGC
CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCACACTCG CATAGTCGGA CCCAGAATA CTACCCAAAT
GCTGGCTTGA TCATGAACTA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG TGGCAGCTCC TTATTGTTAT
ACGAGGGATC CCGGTGTCAG GTGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCAATGCTC AGACGCAGAA
GGGACTGCCG TCGCGCCTCC GACTGTTACC CCGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCTTCCGAA
CAAGCACCGA CTGAGCAAAG GCCTGGGGTG CAGGAGTGCT ACCATGGTAA TGGACAGAGT
TATCGAGGCA CATACTCCAC CACTGTCACA GGAAGAACCT GCCAAGCTTG GTCATCTATG
ACACCACACT CGCATAGTCG GACCCAGAA TACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC
TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT CCTTATTGTT ATACGAGGGA TCCCGGTGTC
AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACGCAATGC TCAGACGCAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT
CCGACTGTTA CCCCAGTTCC AAGCCTAGAG GCTCCTTCCG AACAAGCACC GACTGAGCAA
AGGCCTGGGG TGCAGGAGTG CTACCATGGT AATGGACAGA GTTATCGAGG CACATACTCC
ACCACTGTCA CAGGAAGAAC CTGCCAAGCT TGGTCATCTA TGACACCACA CTCGCATAGT
CGGACCCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC TTGATCATGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT
GCTGTGGCAG CTCCTTATTG TTATACGAGG GATCCCGGTG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC
CTGACGCAAT GCTCAGACGC AGAAGGGACT GCCGTGCGCG CTCCGACTGT TACCCCGGTT
CCAAGCCTAG AGGCTCCTTC CGAACAAGCA CCGACTGAGC AGAGGCCTGG GGTGCAGGAG
TGCTACCACG GTAATGGACA GAGTTATCGA GGCACATACT CCACCACTGT CACTGGAAGA

ACCTGCCAAG CTTGGTCATC TATGACACCA CACTCGCATA GTCGGACCCC AGAATACTAC
CCAAATGCTG GCTTGATCAT GAACTACTGC AGGAATCCAG ATCCTGTGGC AGCCCCTTAT
TGTTATACGA GGGATCCCAG TGTCAGGTGG GAGTACTGCA ACCTGACACA ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA CTGCCGTCGC GCCTCCAACCT ATTACCCCGA TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT
TCTGAACAAG CACCAACTGA GCAAAGGCCT GGGGTGCAGG AGTGCTACCA CGGAAATGGA
CAGAGTTATC AAGGCACATA CTTCATTACT GTCACAGGAA GAACCTGCCA AGCTTGGTCA
TCTATGACAC CACTCTCGCA TAGTCGGACC CCAGCATACT ACCCAAATGC TGGCTTGATC
AAGAACTACT GCCGAAATCC AGATCCTGTG GCAGCCCCTT GGTGTTATAC AACAGATCCC
AGTGTGAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACA CGATGCTCAG ATGCAGAATG GACTGCCTTC
GTCCCTCCGA ATGTTATTCT GGCTCCAAGC CTAGAGGCTT TTTTTGAACA AGCACTGACT
GAGGAAACCC CCGGGGTACA GGACTGCTAC TACCATTATG GACAGAGTTA CCGAGGCACA
TACTCCACCA CTGTCACAGG AAGAACTTGC CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCACACCAG
CATAGTCGGA CCCAGAAAA CTACCCAAAT GCTGGCCTGA CCAGGAACTA CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG AGATTCGCCC TTGGTGTTAC ACCATGGATC CCAGTGTGAG GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA CACAATGCCT GGTGACAGAA TCAAGTGTCC TTGCAACTCT CACGGTGGTC
CCAGATCCAA GCACAGAGGC TTCTTCTGAA GAAGCACCAA CGGAGCAAAG CCCCGGGGTC
CAGGATTGCT ACCATGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCT CATTCTCTAC CACTGTCACA
GGAAGGACAT GTCAGTCTTG GTCCTCTATG ACACCACACT GGCATCAGAG GACAACAGAA
TATTATCCAA ATGGTGGCCT GACCAGGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGAGATTAGT
CCTTGGTGTT ATACCATGGA TCCCAATGTC AGATGGGAGT ACTGCAACCT GACACAATGT
CCAGTGTGAG AATCAAGTGT CCTTGCAGAG TCCACGGCTG TTTCTGAACA AGCACCAACG
GAGCAAAGCC CCACAGTCCA GGACTGCTAC CATGGTGATG GACAGAGTTA TCGAGGCTCA
TTCTCCACCA CTGTTACAGG AAGGACATGT CAGTCTTGGT CCTCTATGAC ACCACACTGG
CATCAGAGAA CCACAGAATA CTACCCAAAT GGTGGCCTGA CCAGGAACTA CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG AGATTCGCCC TTGGTGTTAT ACCATGGATC CCAGTGTGAG ATGGGAGTAC
TGCAACCTGA CGCAATGTCC AGTGATGGAA TCAACTCTCC TCACAACTCC CACGGTGGTC
CCAGTTCCAA GCACAGAGCT TCCTTCTGAA GAAGCACCAA CTGAAAACAG CACTGGGGTC
CAGGACTGCT ACCGAGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CACTCTCCAC CACTATCACA
GGAAGAACAT GTCAGTCTTG GTCGTCTATG ACACCACATT GGCATCGGAG GATCCCATTA
TACTATCCAA ATGCTGGCCT GACCAGGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGAGATTGCG
CCTTGGTGTT ACACCATGGA TCCAGTGTG AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACACGATGT
CCAGTGTGAG AATCGAGTGT CCTCACAACCT CCCACAGTGG CCCCGGTTCC AAGCACAGAG
GCTCCTTCTG AACAAGCACC ACCTGAGAAA AGCCCTGTGG TCCAGGATTG CTACCATGGT
GATGGACGGA GTTATCGAGG CATATCCTCC ACCACTGTCA CAGGAAGGAC CTGTCAATCT
TGGTCATCTA TGATAACCACA CTGGCATCAG AGGACCCAG AAAACTACCC AAATGCTGGC
CTGACCGAGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT TCTGGGAAAC AACCTGGTG TTACACAACC
GATCCGTGTG TGAGGTGGGA GACTGCAAT CTGACACAAT GCTCAGAAAC AGAATCAGGT
GTCCTAGAGA CTCCCACTGT TGTTCCAGTT CCAAGCATGG AGGCTCATTG TGAAGCAGCA
CCAACCTGAGC AAACCCCTGT GGTCCGGCAG TGCTACCATG GTAATGGCCA GAGTTATCGA

GGCACATTCT CCACCACTGT CACAGGAAGG ACATGTCAAT CTTGGTCATC CATGACACCA
CACCGGCATC AGAGGACCCC AGAAAACACTAC CCAAATGATG GCCTGACAAT GAACTACTGC
AGGAATCCAG ATGCCGATAC AGGCCCTTGG TGTTTTACCA TGGACCCCAG CATCAGGTGG
GAGTACTGCA ACCTGACGCG ATGCTCAGAC ACAGAAGGGA CTGTGGTCGC TCCTCCGACT
GTCATCCAGG TTCCAAGCCT AGGGCCTCCT TCTGAACAAG ACTGTATGTT TGGGAATGGG
AAAGGATACC GGGGCAAGAA GGCAACCACT GTTACTGGGA CGCCATGCCA GGAATGGGCT
GCCCAGGAGC CCCATAGACA CAGCACGTTT ATTCCAGGGA CAAATAAATG GGCAGGTCTG
GAAAAAATT ACTGCCGTAA CCCTGATGGT GACATCAATG GTCCCTGGTG CTACACAATG
AATCCAAGAA AACTTTTTGA CTACTGTGAT ATCCCTCTCT GTGCATCCTC TTCATTTGAT
TGTGGGAAGC CTCAAGTGGA GCCGAAGAAA TGTCTGGAA GCATTGTAGG GGGGTGTGTG
GCCACCCAC ATTCCTGGCC CTGGCAAGTC AGTCTCAGAA CAAGGTTTGG AAAGCACTTC
TGTGGAGGCA CCTTAATATC CCCAGAGTGG GTGCTGACTG CTGCTCACTG CTTGAAGAAG
TCCTCAAGGC CTTATCCTA CAAGGTCATC CTGGGTGCAC ACCAAGAAGT GAACCTCGAA
TCTCATGTTT AGGAAATAGA AGTGTCTAGG CTGTTCTTGG AGCCACACA AGCAGATATT
GCCTTGCTAA AGCTAAGCAG GCCTGCCGTC ATCACTGACA AAGTAATGCC AGCTTGTCTG
CCATCCCAG ACTACATGGT CACCGCCAGG ACTGAATGTT ACATCACTGG CTGGGGAGAA
ACCAAGGTA CCTTTGGGAC TGGCCTTCTC AAGGAAGCCC AGCTCCTTGT TATTGAGAAT
GAAGTGTGCA ATCACTATAA GTATATTTGT GCTGAGCATT TGGCCAGAGG CACTGACAGT
TGCCAGGGTG ACAGTGGAGG GCCTCTGGTT TGCTTCGAGA AGGACAAATA CATTTTACAA
GGAGTCACTT CTGGGGTCT TGGCTGTGCA CGCCCAATA AGCCTGGTGT CTATGCTCGT
GTTTCAAGGT TTGTTACTTG GATTGAGGGA ATGATGAGAA ATAATTAATT GGACGGGAGA
CAGAGTGAAG CATCAACCTA CTTAGAAGCT GAAACGTGGG TAAGGATTTA GCATGCTGGA
AATAATAGAC AGCAATCAAA CGAAGACACT GTTCCCAGCT ACCAGCTATG CCAAACCTTG
GCATTTTTGG TATTTTTGTG TATAAGCTTT TAAGGTCTGA CTGACAAATT CTGTATTAAG
GTGTCATAGC TATGACATTT GTTAAAAATA AACTCTGCAC TTATTTTGAT TTGA

Яванский макак (Mf): XM_015448517.1 (SEQ ID NO: 2)

GATGCTGCAT ACTTAATGTC GAAAGGTTGC TTCATCCAAG AGCCTGGAGT TTTCAAGAGC
ACTGTCCTGA AACTATGTCC TGAAACTATG TCATTGAAAC TGAAACATTG TCCTGAAGCT
GGTATTGGGC AATACCAGCG CCTGCAGGCA ACAGCTCGGA TGCCTTAAG ATTTAAATAT
TACCCACAGA AGTTCTGGCT TGTCTGGGAA AACCTTTTGC TAAACAGAAG AGCAACATTT
TTTTTTTTTT CTTTTCTGGA ATTTGTAAAC AGCATTTATT CTCAGCCTTA CCTTCCAAAC
GTTGCACTTG GAACATTGCT GGGCCCCGTG GAAACAGAAG CGAACGTCAG CCAGGCCGGC
AGGGGGCGGC AGACCCACA CTTCCGCCGGG CGCCCTCACC TCCCTGGGAG GGAGTGTGCA
GCTGCCAAAA TCTTCGGCGG GGTTCACTCC AAGCGACTTC AGCCAGCAGA TGGTCATTCT
CCTGTGACCG TGTGTAACAC AGACTGTTTC AAAACCGGGC AGGCAATTA CAATGGGAAT
TCTGCCATCA TCGCTGACAA AGTCATCCCA GTTTGTCTGC CATCCCCAAA TTATGTGGTC
GCCAACCAGA CTGAATGTTA TGCACTGGC TGGGGAGAAA CCCAAGCACT ACCTGAGCAA
AGCCATGTGG TCCAGGATTG CTACCATGGT GATGGACAGA GTTATCAAGG CACATCCTCC
ACCACTGTCA CAGGAAGGAC CTGCCAAGCT TGGTCATCTA TGGAACCACA TCAGCATAAT

AGAACCACAG AAAACTACCC AAATGCTGGC TTGATCAGGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT
CCTGTGGCAG CCCCTTATTG TTATACGATG GATCCCAATG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC
CTGACACAAT GCTCAGACGC AGAAGGGACT GCCGTCGCAC CTCCGAATGT CACCCCGGTT
CCAAGCCTAG AGGCTCCTTC CGAACAAGCA CCGACTGAGC AAAGGCCTGG GGTGCAGGAG
TGCTACCACG GTAATGGACA GAGTTATCGA GGCACATACT TCACCACTGT GACAGGAAGA
ACCTGCCAAG CTTGGTCATC TATGACACCG CACTCTCATA GTCGGACCCC GGAAAACTAC
CCAAATGGTG GCTTGATCAG GAACTACTGC AGGAATCCAG ATCCTGTGGC AGCCCCTTAT
TGTTATACCA TGGATCCCAA TGTCAGGTGG GAGTACTGCA ACCTGACACA ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA TTGCCGTCAC ACCTCTGACT GTTACCCCGG TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT
TCCAAGCAAG CACCAACTGA GCAAAGGCCT GGTGTCCAGG AGTGCTACCA CGGTAATGGA
CAGAGTTATC GAGGCACATA CTTCACCACT GTGACAGGAA GAACCTGCCA AGCTTGGTCA
TCTATGACAC CACATTCTCA TAGTCGTACC CCAGAAAACT ACCCAAATGG TGGCTTGATC
AGGAACTACT GCAGGAATCC AGATCCTGTG GCAGCCCCTT ATTGTTATAC CATGGATCCC
AATGTCAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACA CAATGCTCAG ACGCAGAAGG GACTGCCGTC
GCACCTCCGA CTGTCACCCC GGTTC AAGC CTAGAGGCTC CTTCCGAACA AGCACCGACT
GAGCAAAGGC CTGGGGTGCA GGAGTGCTAC CACGGTAATG GACAGAGTTA TCGAGGCACA
TACTTCACCA CTGTGACAGG AAGAACCTGC CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCGCACTCT
CATAGTCGGA CCCCGGAAAA CTACCCAAAT GGTGGCTTGA TCAGGAACTA CTGCAGGAAT
CCAGATCCTG TGGCAGCCCC TTATTGTTAT ACCATGGATC CCAATGTCAG GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA CACAATGCTC AGACGCAGAA GGGACTGCCG TCGCACCTCC GAATGTCACC
CCGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCTTCTGAG CAAGCACCAA CTGAGCAAAG GCTTGGGGTG
CAGGAGTGCT ACCACGGTAA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CATACTTAC CACTGTGACA
GGAAGAACCT GCCAAGCTTG GTCATCTATG ACACCACACT CTCATAGTCG GACCCCAGAA
AACTACCAA ATGCTGGCTT GGTC AAGAAC TACTGCCGAA ATCCAGATCC TGTGGCAGCC
CCTTGGTGTT ATACAACGGA TCCCAGTGTC AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACACGATGC
TCAGATGCAG AAGGGACTGC TGTTGTGCCT CCAAATATTA TTCCGGTTCC AAGCCTAGAG
GCTTTTCTTG AACAAGAACC GACTGAGGAA ACCCCCGGGG TACAGGAGTG CTACTACCAT
TATGGACAGA GTTATAGAGG CACATACTCC ACCACTGTTA CAGGAAGAAC TTGCCAAGCT
TGGTCATCTA TGACACCACA CCAGCATAGT CGGACCCCAA AAAACTATCC AAATGCTGGC
CTGACCAGGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT GCTGAGATTC GCCCTTGGTG TTATACCATG
GATCCCAGTG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC CTGACACAAT GTCTGGTGAC AGAATCAAGT
GTCCTTGAAA CTCTCACAGT GGTCCCAGAT CCAAGCACAC AGGCTTCTTC TGAAGAAGCA
CCAACGGAGC AAAGTCCCGA GGTCCAGGAC TGCTACCATG GTGATGGACA GAGTTATCGA
GGCTCATTCT CCACCACTGT CACAGGAAGG ACATGTCAGT CTTGGTCCTC TATGACACCA
CACTGGCATC AGAGGACAAC AGAATATTAT CCAGATGGTG GCCTGACCAG GAACTACTGC
AGGAATCCAG ATGCTGAGAT TCGCCCTTGG TGTTATACCA TGGATCCAG TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA ACCTGACACA ATGTCCAGTG ACAGAATCAA GTGTCCTCGC AACGTCCATG
GCTGTTTCTG AACAAGCACC AATGGAGCAA AGCCCCGGGG TCCAGGACTG CTACCATGGT
GATGGACAGA GTTATCGAGG TTCATTCTCC ACCACTGTCA CAGGAAGGAC ATGTCAGTCT

TGGTCCTCTA TGACACCACA CTGGCATCAG AGGACCATAG AATACTACCC AAATGGTGGC
CTGACCAAGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT GCTGAGATTC GCCCTTGGTG TTATACCATG
GATCCCAGAG TCAGATGGGA GTACTGCAAC CTGACACAAT GTGTGGTGAT GGAATCAAGT
GTCCTTGCAA CTCCCATGGT GGTCCCAGTT CCAAGCAGAG AGGTTCTTTC TGAAGAAGCA
CCAAGTAAA ACAGCCCTGG GGTCCAGGAC TGCTACCAAG GTGATGGACA GAGTTATCGA
GGCACATTCT CCACCACTAT CACAGGAAGA ACATGTCAGT CTTGGTTGTC TATGACACCA
CATCGGCATC GGAGGATCCC ATTACGCTAT CCAAATGCTG GCCTGACCAG GAACTATTGC
AGAAATCCAG ATGCTGAGAT TCGCCCTTGG TGTTACACCA TGGATCCCAG TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA ACCTGACACA ATGTCCAGTG ACAGAATCAA GTGCCTCAC AACTCCCACG
GTGGTCCCGG TTCCAAGCAC AGAGGCTCCT TCTGAACAAG CACCACCTGA GAAAAGCCCT
GTGGTCCAGG ATTGCTACCA TGGTGATGGA CAGAGTTATC GAGGCACATC CTCCACCACT
GTCACAGGAA GGAAGTGTCA GTCTTGGTCA TCTATGATAC CACTGAGGCA TCAGAGGACC
CCAGAAAAT ACCCAAATGC TGGCCTGACC AGGAACTACT GCAGGAATCC AGATTCTGGG
AAACAACCCT GGTGTTACAC GACTGATCCA TGTGTGAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACA
CAATGCTCAG AACAGAATC AGGTGTCCTA GAGACTCCCA CTGTTGTTCC GGTCCAAGC
ATGGAAGCTC ATTCTGAAGC AGCACCAACT GAGCAAATC CTGTGGTCCA GCAGTGCTAC
CATGGTAATG GACAGAGTTA TCGAGGCACA TTCTCCACCA CTGTCACAGG AAGGACATGT
CAATCTTGGT CATCCATGAC ACCACACCAG CATAAGAGGA CCCCAGGAAA CCACCCAAAT
GATGACTTGA CAATGAACTA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG ACACAGGCCC TTGGTGTTTT
ACCATGGACC CCAGCGTCAG GCGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCGATGCTC AGACACAGAA
GGGACTGTGG TCACACCTCC GACTGTTATC CCGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCTTCTGAA
CAAGCATCCT CTTCAATTTGA TTGTGGGAAG CCTCAAGTGG AGCCAAAGAA ATGTCCTGGA
AGCATTGTAG GTGGGTGTGT GGCCACCCA CATTCTGGC CCTGGCAAGT CAGTCTTAGA
ACAAGGTTTG GAAAGCACTT CTGTGGAGGC ACCTTAATAT CCCAGAGTG GGTGCTGACT
GCTGCTTGCT GCTTGGAGAC GTTCTCAAGG CCTTCCTTCT ACAAGGTCAT CCTGGGTGCA
CACCAAGAAG TGAATCTCGA ATCTCACGTT CAAGAAATAG AAGTGTCTAG GTTGTCTTG
GAGCCCATAG GAGCAGATAT TGCCTTGCTA AAGCTAAGCA GGCCTGCCAT CATCACTGAC
AAAGTAATCC CAGCCTGTCT GCCGTCTCCA AATTACGTGA TCACCGTCTG GACTGAATGT
TACATCACTG GCTGGGGAGA AACCAAGGT ACCTTTGGGG CTGGCCTTCT CAAGGAAGCC
CAGCTTCATG TGATTGAGAA TACAGTGTGC AATCACTACG AGTTTCTGAA TGGAAGAGTC
AAATCCACCG AGCTCTGTGC TGGGCATTTG GCCGGAGGCA CTGACAGATG CCAGGGTGAC
AGTGGAGGGC CTGTGGTTTG CTTGACAAG GACAAATACA TTTTACGAGG AATAACTTCT
TGGGGTCTTG GCTGTGCATG CCCCAATAAG CCTGGTGTCT ATGTTCTGTG TTCAAGCTTT
GTCACCTGGA TTGAGGGAGT GATGAGAAAT AATTAATTGA ACAAGAGACA GAGTGAAGCA
TTGACTCACC TAGAGGCTAG AATGGGGGTA GGGATTTAGC ACGCTGGAAA TAACGGACAG
TAATCAAACG AAGACACTGT CCCAGCTAC CAACTATGCC AAACCTCAGC ATTTTGGTA
TTATTGTGTA TAAGCTTTTC CCGTCTGACT GCTGGGTCTT CCAATAAGGT GACATAGCTA
TGCCATTTGT TAAAAATAAA CTCTGTAATT ATTTTGATTT GAGTAAA

Макак-резус: XM_028847001.1 (SEQ ID NO: 3)

AGCCTTGCCT TTGAAATGTT CCAGTTGGAA CATTGCTGGG CAGCGTGCAA ACAGGAGCGA
ACGTCAGCCG GGGCGGCAGG GGGCAGCAGA CCCACACTT TGTCCATGCC TCAGGTGGGA
GGAAGTGTCC GGCTCCAGAA ACCTGCCGCG GGCTTTATCC CAAGCGACTT CAGCCAGCAG
ACGGTTCATG TCCTGAGGCT GCAAAATACG AGTTCTGCCA TCATCGCTGA CAAAGTCATC
CCAGTTTGTG TGCCATCCCC AAATTATGCG ATCGCCAACC AGACTGAATG TTATGTCACT
GGCTGGGGAG AAACCCAAGC ACTACCTGAG CAAAGCCATG TGGTCCAGGA TTGCTACCAT
GGTGATGGAC AGAGTTATCA AGGCACATCC TCCACCACTG TCACAGGAAG GACCTGCCAA
GCTTGGTCAT CTATGGAACC ACATCAGCAT AATAGAACCA CAGAAAATA CCCAAATGCT
GGCTTGATCA GGAACTACTG CAGGAATCCA GATCCTGTGG CAGCCCCTTA TTGTTATACG
ATGGATCCCA ATGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGCTCAGA CGCAGAAGGG
ACTGCCGTCG CACCTCCGAA TGTCACCCCG GTTCCAAGCC TAGAGGCTCT TTCCGAACAA
GCACCGACTG AGCAAAGGCC TGGGGTGCAG GAGTGCTACC ACGGTAATGG ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT ACTTCACCAC TGTGACAGGA AGAACCTGCC AAGCTTGGTC ATCTATGACA
CCACATTCTC ATAGTCGTAC CCCAGAAAAC TACCCAAATG GTGGCTTGAT CAGGAACTAC
TGCAGGAATC CAGATCCTGT GGCAGCCCCT TATTGTTATA CCATGGATCC CAATGTCAGG
TGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAATGCTCA GACGCAGAAG GGACTGCCGT CGCACCTCCG
AATGTCACCC CGGTTCCAAG CCTAGAGGCT CCTTCCGAAC AAGCACCGAC TGAGCAAAGG
CCTGGGGTGC AGGAGTGCTA CCACGGTAAT GGACAGAGTT ATCGAGGCAC ATACTTCACC
ACTGTGACAG GAAGAACCTG CCAAGCTTGG TCATCTATGA CACCACATTC TCATAGTCGT
ACCCAGAAA ACTACCCAAA TGGTGGCTTG ATCAGGAACT ACTGCAGGAA TCCAGATCCT
GTGGCAGCCC CTTATTGTTA TACCATGGAT CCAATGTCA GGTGGGAGTA CTGCAACCTG
ACACAATGCT CAGACGCAGA GGGGACTGCC GTCGCACCTC CGACTGTCAC CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG CTCCTTCTGA GCAAGCACCG ACTGAGCAA GGCCTGGGGT GCAGGAGTGC
TACCACGGTA ATGGACAGAG TTATCGAGGC ACATACTTCA CCACTGTGAC AGGAAGAACC
TGCCAAGCTT GGTCACTAT GACACCGCAC TCTCATAGTC GGACCCCGGA AAATAACCA
AATGGTGGCT TGATCAGGAA CTAAGTGCAGG AATCCAGATC CTGTGGCAGC CCCTTATTGT
TATACGATGG ATCCCAATGT CAGGTGGGAG TACTGCAACC TGACACAATG CTCAGACGCA
GAAGGGACTG CCGTCGCACC TCCGAATGTC ACCCCGGTTC CAAGCCTAGA GGCTCCTTCC
GAACAAGCAC CGACTGAGCA AAGGCCTGGG GTGCAGGAGT GCTACCACGG TAATGGACAG
AGTTATCGAG GCACATACTT CACCACTGTG ACAGGAAGAA CCTGCCAAGC TTGGTCATCT
ATGACACCGC ACTCTCATAG TCGGACCCCG GAAACTACC CAAATGGTGG CTTGATCAGG
AACTACTGCA GGAATCCAGA TCCTGTGGCA GCCCCTTATT GTTATACGAT GGATCCCAAT
GTCAGGTGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA TGCTCAGACG CAGAAGGGAC TGCCGTGCGA
CCTCCGAATG TCACCCCGGT TCCAAGCCTA GAGGCTCCTT CCGAACAAGC ACCAACTGAG
CAAAGGCCTG GGNTGCAGGA GTGCTACCAT GGTAATGGAC AGAGTTATCG AGGCACATAC
TTCACCACTG TGACAGGAAG AACCTGCCAA GCTTGGTCAT CTATGACACC GCACTCTCAT
AGTCGGACCC CGGAAAATA CCCAAATGGT GGCTTGATCA GGAACTACTG CAGGAATCCA
GATCCTGTGG CAGCCCCTTA TTGTTATACC ATGGATCCCA ATGTCAGGTG GNAGTACTGC
AACCTGACAC AATGCTCAGA CGCAGAAGGG ACTGCCGTCG CACCTCCGAC TGTCACCCCG

GTTCCAAGCC TAGAGGCTCC TTCGAGCAAG GCACCGACTG AGCAAAGGCC TGGGNTGCAG
GAGTGCTACC ACGGTAATGG ACAGAGTTAT CGAGGCACAT ACTTCACCAC TGTGACAGGA
AGAACCTGCC AAGCTTGGTC ATCTATGACA CCGCACTCTC ATAGTCGGAC CCCGAAAAC
TACCCAAATG GTGGCTTGAT CAGGAACTAC TGCAGGAATC CAGATCCTGT GGCAGCCCCT
TATTGTTATA CGATGGATCC CAATGTCAGG TGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAATGCTCA
GACGCAGAAG GGACTGCCGT CGCACCTCCG AATGTCACCC CGGTTCCAAG CCTAGAGGCT
CCTTCCGAAC AAGCACCGAC TGAGCAAAGG CCTGGGGTGC AGGAGTGCTA CCACGGTAAT
GGACAGAGTT ATCGAGGCAC ATACTTCACC ACTGTGACAG GAAGAACCTG CCAAGCTTGG
TCATCTATGA CACCGCACTC TCATAGTCGG ACCCCGAAA ACTACCCAAA TGGTGGCTTG
ATCAGGAACT ACTGCAGGAA TCCAGATCCT GTGGCAGCCC CTTATTGTTA TACCATGGAT
CCCAATGTCA GGTGGGAGTA CTGCAACCTG ACACAATGCT CAGACGCAGA AGGGACTGCC
GTCGCACCTC CGAATGTCAC CCCGGTTCCA AGCCTAGAGG CTCCTTCTGA GCAAGCACCA
ACTGAGCAAA GGCTTGGGGT GCAGGAGTGC TACCACAGTA ATGGACAGAG TTATCGAGGC
ACATACTTCA CCACTGTGAC AGGAAGAACC TGCCAAGCTT GGTCATCTAT GACACCACAC
TTCATAGTC GGACCCCAAGA AACTACCCA AATGCTGGCT TGGTCAAGAA CTA CTGCCGA
AATCCAGATC CTGTGGCAGC CCCTTGGTGT TATAACAACGG ATCCCAGTGT CAGGTGGGAG
TACTGCAACC TGACACGATG CTCAGATGCA GAAGGGACTG CTGTCATGCC TCCAAATATT
ATTCCGGTTC CAAGCCTAGA GGCTTTTCTT GAACAAGAAC CTA CTGAGGA AACCCCGGG
GTACAGGAGT GCTACTACCA TTATGGACAG AGTTATCGAG GCACATACTC CACCACTGTT
ACAGGAAGAA CTTGCCAAGC TTGGTCATCT ATGACACCAC ACCAGCATAG TCGGACCCCA
AAAACTATC CAAATGCTGG CCTGACCAGG AACTACTGCA GGAATCCAGA TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT GTTATAACCAT GGATCCCAGT GTCAGGTGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA
TGTCTGGTGA CAGAATCAAG TGTCTTGAA ACTCTCACAG TGGTCCCAGA TCCAAGCACA
CAGGCTTCTT CTGAAGAAGC ACCAACGGAG CAAAGTCCCG AGGTCCAGGA CTGCTACCAT
GGTGATGGAC AGAGTTATCG AGGCTCATT CCAACTG TCACAGGAAG GACATGTCAG
TCTTGGTCCT CTATGACACC AACTGGCAT CAGAGGACAA CAGAATATTA TCCAGATGGT
GGCCTGACCA GGAACTACTG CAGGAATCCA GATGCTGAGA TTCGCCCTTG GTGTTATACC
ATGGATCCCA GTGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGTCCAGT GACAGAATCA
AGTGTCTCG CAACGTCCAT GGCTGTTTCT GAACAAGCAC CAATGGAGCA AAGCCCCGGG
GTCCAGGACT GCTACCATGG TGATGGACAG AGTTATCGAG GTTCATTCTC CACCACTGTC
ACAGGAAGGA CATGTCAGTC TTGGTCCTCT ATGACACCAC ACTGGCATCA GAGGACCATA
GAATACTACC CAAATGGTGG CCTGACCAAG AACTACTGCA GGAATCCAGA TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT GTTATAACCAT GGATCCCAGA GTCAGATGGG AGTACTGCAA CCTGACACAA
TGTGTGGTGA TGGAATCAAG TGTCTTGCA ACTCCCATGG TGGTCCCAGT TCCAAGCAGA
GAGGTTCTT CTGAAGAAGC ACCAACTGAA AACAGCCCTG GGGTCCAGGA CTGCTACCAA
GGTGATGGAC AGAGTTATCG AGGCACATTC TCCACCACTA TCACAGGAAG AACATGTCAG
TCTTGGTTGT CTATGACACC ACATCGGCAT CGGAGGATCC CATTACGCTA TCCAAATGCT
GGCCTGACCA GGAACTATTG CAGAAATCCA GATGCTGAGA TTCGCCCTTG GTGTTACACC
ATGGATCCCA GTGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGTCCAGT GACAGAATCA

AGTGTCTCA CAACTCCCAC GGTGGTCCCG GTTCCAAGCA CAGAGGCTCC TTCTGAACAA
GCACCACCTG AGAAAAGCCC TGTGGTCCAG GATTGCTACC ATGGTGATGG ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT CCTCCACCAC TGTCACAGGA AGGAACTGTC AATCTTGGTC ATCTATGATA
CCACACTGGC ATCAGAGGAC CCCAGAAAAC TACCCAAATG CTGGCCTGAC CAGGAACTAC
TGCAGGAATC CAGATTCTGG GAAACAACCC TGGTGTTACA CGACTGATCC ATGTGTGAGG
TGGGAGTACT GCAACCTGAC ACAATGCTCA GAAACAGAAT CAGGTGTCCT AGAGACTCCC
ACTGTTGTTC CGGTTCCAAG CATGGAAGCT CATTCTGAAG CAGCACCAAC TGAGCAAACC
CCTGTGGTCC AGCAGTGCTA CCATGGTAAT GGACAGAGTT ATCGAGGCAC ATTCTCCACC
ACTGTCACAG GAAGGACATG TCAATCTTGG TCATCCATGA CACCACACCA GCATAAGAGG
ACCCCGGAAA ACCACCCAAA TGATGACTTG ACAATGAACT ACTGCAGGAA TCCAGATGCT
GACACAGGCC CTTGGTGTTC TACCATGGAC CCCAGCGTCA GGCGGGAGTA CTGCAACCTG
ACGCGATGCT CAGACACAGA AGGGACTGTG GTCACACCTC CGACTGTTAT CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG CTCCTTCTGA ACAAGCATCC TCTTCATTTG ATTGTGGGAA GCCTCAAGTG
GAGCCAAAGA AATGTCCTGG AAGCATTGTA GGTGGGTGTG TGGCCACCC ACATTCCTGG
CCCTGGCAAG TCAGTCTTAG AACAAGGTTT GGAAAGCACT TCTGTGGAGG CACCTTAATA
TCCCAGAGT GGGTGCTGAC TGCTGCTTGC TGCTTGAGGA CGTTCTCAAG GCCTTCCTTC
TACAAGTCA TCCTGGGTGC ACACCAAGAA GTGAATCTCG AATCTCATGT TCAAGAAATA
GAAGTGTCTA GGTTGTTCTT GGAGCCATA GGAGCAGATA TTGCCTTGCT AAAGCTAAGC
AGGCCTGCCA TCATCACTGA CAAAGTAATC CCAGCCTGTC TGCCGTCTCC AAATTACGTG
ATCACCGCCT GGACTIONG TTACATCACT GGCTGGGGAG AAACCCAAGG TACCTTTGGG
GCTGGCCTTC TCAAGGAAGC CCAGCTTCAT GTGATTGAGA ATACAGTGTG CAATCACTAC
GAGTTTCTGA ATGGAAGAGT CAAATCCACT GAGCTCTGTG CTGGGCATTT GGCCGGAGGC
ACTGACAGAT GCCAGGGTGA CAATGGAGGG CCTGTGGTTT GCTTCGACAA GGACAAATAC
ATTTTACGAG GAATAACTTC TTGGGGTCCT GGCTGTGCAT GCCCAATAA GCCTGGTGTC
TATGTTCTGT TTTCAAGCTT TGTCACCTGG ATTGAGGGAG TGATGAGAAA TAATTAATTG
AACAAGAGAC AGAGTGAAGC ATTGACTCAC CTAGAGGCTA GAATGGGGGT AGGGATTAG
CACGCTGGAA ATAACGGACA GTAATCAAAC GAAGACACTG TCCCAGCTA CCAACTATGC
CAAACCTCAG CATTGTTGGT ATTATTGTGT ATAAGCTTTT CCTGTCTGAC TGCTGGGTTC
TCCAATAAGG TGACATAGCT ATGCCATTTG TAAAAATAA ACTCTGTACTION TATTTTGATT
TGAGTAAA

Таблица 6. Олигонуклеотидные последовательности *LPA* (модифицированные)

Олигонуклеотид	Последовательность (смысловая цепь)	SEQ ID NO:	Последовательность (антисмысловая цепь)	SEQ ID NO:
LPA-0190-M1	[mUs][mC][mC][mA][mC][mC][mA][fC][fU][fG][fU][mC][mA][mC][mA][mG][mG]	388	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fC][mU][fG][mU][mG][fA][mC][mA][mG][788

	[mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		fU][mG][mG][mU][mG][mG][mAs][mGs][mG]	
LPA-0501-M1	[mUs][mG][mG][mU][mA][mA][mU][fG][fG][fA][fC][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	389	[МеФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mC][fU][mC][mU][fG][mU][mC][mC][fA][mU][mU][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	789
LPA-3100-M1	[mUs][mA][mC][mU][mG][mC][mA][fA][fC][fC][fU][mG][mA][mC][mA][mC][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	390	[МеФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fG][mU][fG][mU][mC][fA][mG][mG][mU][fU][mG][mC][mA][mG][mU][mAs][mGs][mG]	790
LPA-3286-M1	[mAs][mG][mA][mA][mC][mU][mU][fG][fC][fC][fA][mA][mG][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	391	[МеФосфонат-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fA][mA][fG][mC][mU][fU][mG][mG][mC][fA][mA][mG][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	791
LPA-3288-M1	[mAs][mA][mC][mU][mU][392	[МеФосфонат-4O-	792

	mG][mC][fC][fA][fA][fG][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		mUs][fUs][fGs][fA][fC][mC][fA][mA][mG][fC][mU][mU][mG][fG][mC][mA][mA][mG][mU][mUs][mGs][mG]	
LPA-3291-M1	[mUs][mU][mG][mC][mC][mA][mA][fG][fC][fU][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	393	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mC][fA][mA][mG][mC][fU][mU][mG][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG]	793
LPA-3584-M1	[mAs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fG][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mC][mG][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	394	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fC][mG][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mC][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mUs][mGs][mG]	794
LPA-3585-M1	[mUs][mG][mG][mA][mC][mA][mG][fA][fG][fU][fU][mA][mU][mC][mG][mA][mG][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][m	395	[MeФосфонат-4O-mUs][fGs][fCs][fC][fU][mC][fG][mA][mU][fA][mA][mC][mU][fC][mU][mG][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	795

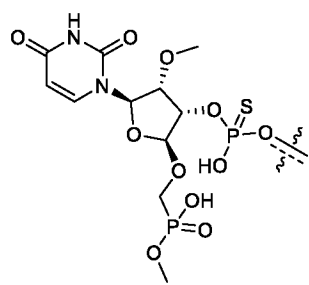
	U][mG][mC]			
LPA-4645-M1	[mUs][mG][mG][mU][mC][mA][mU][fC][fU][fA][fU][mG][mA][mU][mA][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	396	[MeФосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mU][fA][mU][mC][fA][mU][mA][mG][fA][mU][mG][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	796
LPA-4717-M1	[mUs][mA][mC][mU][mG][mC][mA][fG][fG][fA][fA][mU][mC][mC][mA][mG][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	397	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fC][mU][fG][mG][mA][fU][mU][mC][mC][fU][mG][mC][mA][mG][mU][mAs][mGs][mG]	797
LPA-5510-M1	[mAs][mG][mA][mA][mA][mU][mG][fU][fC][fC][fU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	398	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fC][mU][fU][mC][mC][fA][mG][mG][mA][fC][mA][mU][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	798
LPA-3750-M1	[mGs][mA][mC][mA][mA][mC][mA][fG][fA][fA][fU][mA][mU][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	399	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mU][fA][mA][mU][fA][mU][mU][mC][fU][mG][mU][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	799

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
LPA-2900-M2	[mAs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fG][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	400	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fC][fU][fU][mG][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mC][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mUs][mGs][mG]	800
LPA-3675-M2	[mGs][mA][mC][mA][mA][mC][mA][fG][fA][fA][fU][mA][mU][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	401	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fG][fG][fA][mU][fA][mA][mU][fA][mU][mU][mC][fU][mG][mU][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	801
LPA-2900-M3	[mAs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fG][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	402	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fC][mU][fU][mG][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mC][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mUs][mGs][mG]	802
LPA-3675-M3	[mGs][mA][mC][mA][mA][mC][mA][fG][fA][fA][fU][mA][mU][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC]	403	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fG][mG][fA][mU][fA][mA][mU][fA][mU][mU][mC][fU][mG][mU][mU][mG][mU][803

	[mA][mG][mC][mC][mG][a demA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][m U][mG][mC]		mCs][mGs][mG]	
--	--	--	---------------	--

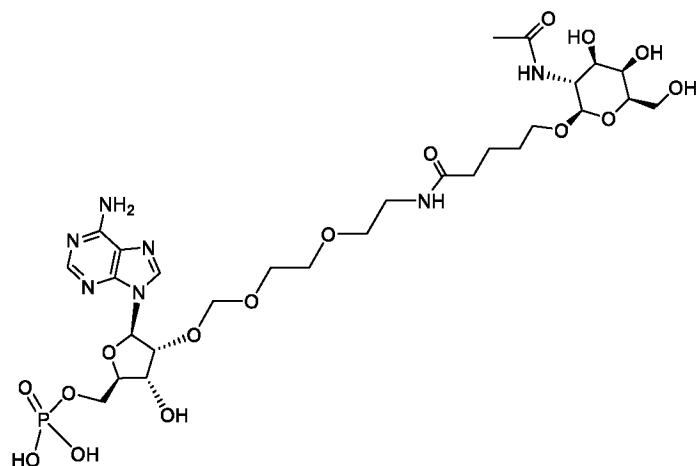
Модификации в таблице 6:

mC, mA, mG, mU = 2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'-F рибонуклеозиды; s = фосфоротиоат; МеФосфонат-4О-mUs =



5

ademA-GalNAc = GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду:



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигонуклеотид для РНК-интерференции (RNAi) для снижения экспрессии *LPA*, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности к последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.
2. Олигонуклеотид для RNAi по п. 1, где длина смысловой цепи составляет от 15 до 50 нуклеотидов.
3. Олигонуклеотид для RNAi по п. 1 или п. 2, где длина смысловой цепи составляет от 18 до 36 нуклеотидов.
4. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-3, где длина антисмысловой цепи составляет от 15 до 30 нуклеотидов.
5. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-4, где длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида, и при этом антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов.
6. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-5, где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 20 нуклеотидов.
7. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-6, где 3' конец смысловой цепи содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3-5 нуклеотидов.
8. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени

мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

9. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид
5 содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной
от 15 до 30 нуклеотидов, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют
дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности
последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина
10 области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных
нуклеотидов.

10. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид
содержит смысловую цепь длиной от 15 до 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при
этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом
15 антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени
мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности
составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

11. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид
20 содержит смысловую цепь длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь, при
этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом
антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени
мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности
составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

25
12. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид
содержит смысловую цепь длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной
22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную
область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности
30 последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина
области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, необязательно
20 нуклеотидов.

13. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид
35 содержит смысловую цепь длиной от 18 до 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной

- 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру типа «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет 19 непрерывных нуклеотидов, обязательно 20 нуклеотидов.
14. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, обязательно 20 нуклеотидов.
15. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, обязательно 20 нуклеотидов, при этом 3'-конец смысловой нити содержит структуру «стебель-петля», представленную как S1-L-S2, при этом S1 комплементарен S2, и при этом L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет 19 последовательных нуклеотидов, обязательно 20 нуклеотидов.
16. Олигонуклеотид для RNAi по любому из п. 7 и 13-15, где L представляет собой трипетлю или тетрапетлю.
17. Олигонуклеотид для RNAi по п. 16, где L представляет собой тетрапетлю.
18. Олигонуклеотид для RNAi по п. 17, где тетрапетля содержит последовательность 5'-

GAAA-3'.

19. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 16-18, где длина S1 и S2 составляет 1-10 нуклеотидов и является одинаковой.

5

20. Олигонуклеотид для RNAi по п. 19, где длина S1 и S2 составляет 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов.

10 21. Олигонуклеотид для RNAi по п. 20, где длина S1 и S2 составляет 6 нуклеотидов.

22. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 16-21, где структура «стебель-петля» содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 190).

15 23. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-22, где антисмысловая цепь содержит последовательность 3' выступающего конца длиной в один или несколько нуклеотидов.

24. Олигонуклеотид для RNAi по п. 23, где длина последовательности 3' свисающего конца составляет 2 нуклеотида, при этом последовательность 3' свисающего конца
20 необязательно представляет собой GG.

25. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

25 26. Олигонуклеотид для RNAi по п. 25, где модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию.

27. Олигонуклеотид для RNAi по п. 26, где 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-
30 дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты.

28. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 25-27, где все нуклеотиды, составляющие олигонуклеотид, являются модифицированными, необязательно при этом модификация представляет собой 2'-модификацию, выбранную из 2'-фтора и 2'-О-метила.

35

29. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь.
30. Олигонуклеотид для RNAi по п. 29, где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.
31. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих пунктов, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата.
32. Олигонуклеотид для RNAi по п. 31, где аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, при этом аналог фосфата необязательно представляет собой аналог 4'-фосфата, содержащий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.
33. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или несколькими нацеливающимися лигандами.
34. Олигонуклеотид для RNAi по п. 33, где каждый нацеливающийся лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид.
35. Олигонуклеотид для RNAi по п. 33, где каждый нацеливающийся лиганд содержит фрагмент N-ацетилгалактозамина (GalNAc).
36. Олигонуклеотид для RNAi по п. 35, где фрагмент GalNAc представляет собой одновалентный фрагмент GalNAc, двухвалентный фрагмент GalNAc, трехвалентный фрагмент GalNAc или четырехвалентный фрагмент GalNAc.
37. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 16-32, где каждый из до 4 нуклеотидов L структуры «стебель-петля» конъюгирован с одновалентным фрагментом GalNAc.
38. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-37, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402 и 403.

39. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-38, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802 и 803.
- 5 40. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:
- (a) SEQ ID NO: 393 и 793 соответственно;
 - (b) SEQ ID NO: 388 и 788 соответственно;
 - 10 (c) SEQ ID NO: 389 и 789 соответственно;
 - (d) SEQ ID NO: 390 и 790 соответственно;
 - (e) SEQ ID NO: 391 и 791 соответственно;
 - (f) SEQ ID NO: 392 и 792 соответственно;
 - (g) SEQ ID NO: 394 и 794 соответственно;
 - 15 (h) SEQ ID NO: 395 и 795 соответственно;
 - (i) SEQ ID NO: 396 и 796 соответственно;
 - (j) SEQ ID NO: 397 и 797 соответственно;
 - (k) SEQ ID NO: 398 и 798 соответственно;
 - (l) SEQ ID NO: 399 и 799 соответственно;
 - 20 (m) SEQ ID NO: 400 и 800 соответственно;
 - (n) SEQ ID NO: 401 и 801 соответственно;
 - (o) SEQ ID NO: 402 и 802 соответственно; и
 - (p) SEQ ID NO: 403 и 803.
- 25 41. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 393, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 793.
- 30 42. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 388, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 788.
- 35 43. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит

нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 389, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 789.

- 5 44. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 390, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 790.
- 10 45. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 391, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 791.
- 15 46. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 392, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 792.
- 20 47. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 394, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 794.
- 25 48. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 395, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 795.
- 30 49. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 396, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 796.
- 35 50. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит

нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 397, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 797.

- 5 51. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 398, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 798.
- 10 52. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 799.
- 15 53. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 800.
- 20 54. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 801.
- 25 55. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 802.
- 30 56. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-39, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 803.
- 35 57. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, где олигонуклеотид

содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

58. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, где олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата, при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

59. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, где олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата, при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов.

60. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *LPA*, где олигонуклеотид содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом все нуклеотиды, составляющие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, при этом антисмысловая цепь и смысловая цепь содержат один или несколько 2'-фтор- и 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, при этом 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит аналог фосфата, при этом антисмысловая цепь содержит область, комплементарную последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных

нуклеотидов.

61. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, где способ включает введение субъекту 5 терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi по любому из предыдущих пунктов, или фармацевтической композиции, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

62. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi по любому 10 из пп. 1-60 и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или вспомогательное вещество.

63. Способ доставки олигонуклеотида субъекту, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по п. 61.

15 64. Способ снижения экспрессии *LPA* в клетке, популяции клеток или в организме субъекта, включающий стадию:

- i. приведения в контакт клетки или популяции клеток с олигонуклеотидом для RNAi по любому из пп. 1-60 или фармацевтической композицией по п. 62; или
- 20 ii. введения субъекту олигонуклеотида для RNAi по любому из пп. 1-83 или фармацевтической композиции по п. 85.

65. Способ по п. 64, где снижение экспрессии *LPA* включает снижение количества или уровня мРНК *LPA*, количества или уровня белка *LPA* или того и другого.

25 66. Способ по п. 64 или п. 65, где субъект имеет заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*.

67. Способ по п. 66, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с 30 экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, необязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH.

68. Способ по любому из пп. 61 и 63-67, где олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или 35 терапевтическим средством.

69. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, при этом антисмысловая цепь содержит область комплементарности последовательности-мишени мРНК *LPA* любой из SEQ ID NO: 4-387, и при этом длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 последовательных последовательностей.

10

70. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, выбранную из ряда, представленного в **таблице 5**, или его фармацевтической композиции, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

15

71. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества РНКи олигонуклеотида содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

20

- (a) SEQ ID NO: 393 и 793 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 388 и 788 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 389 и 789 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 390 и 790 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 391 и 791 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 392 и 792 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 394 и 794 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 395 и 795 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 396 и 796 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 397 и 797 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 398 и 798 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 399 и 799 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 400 и 800 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 401 и 801 соответственно;

25

30

35

- (o) SEQ ID NO: 402 и 802 соответственно; и
- (p) SEQ ID NO: 403 и 803.

72. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 393, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 793.

73. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 388, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 788.

74. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 389, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 789.

75. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 390, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 790.

76. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 391, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 791.

77. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 392, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 792.

78. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 394, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 794.

79. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 395, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 795.

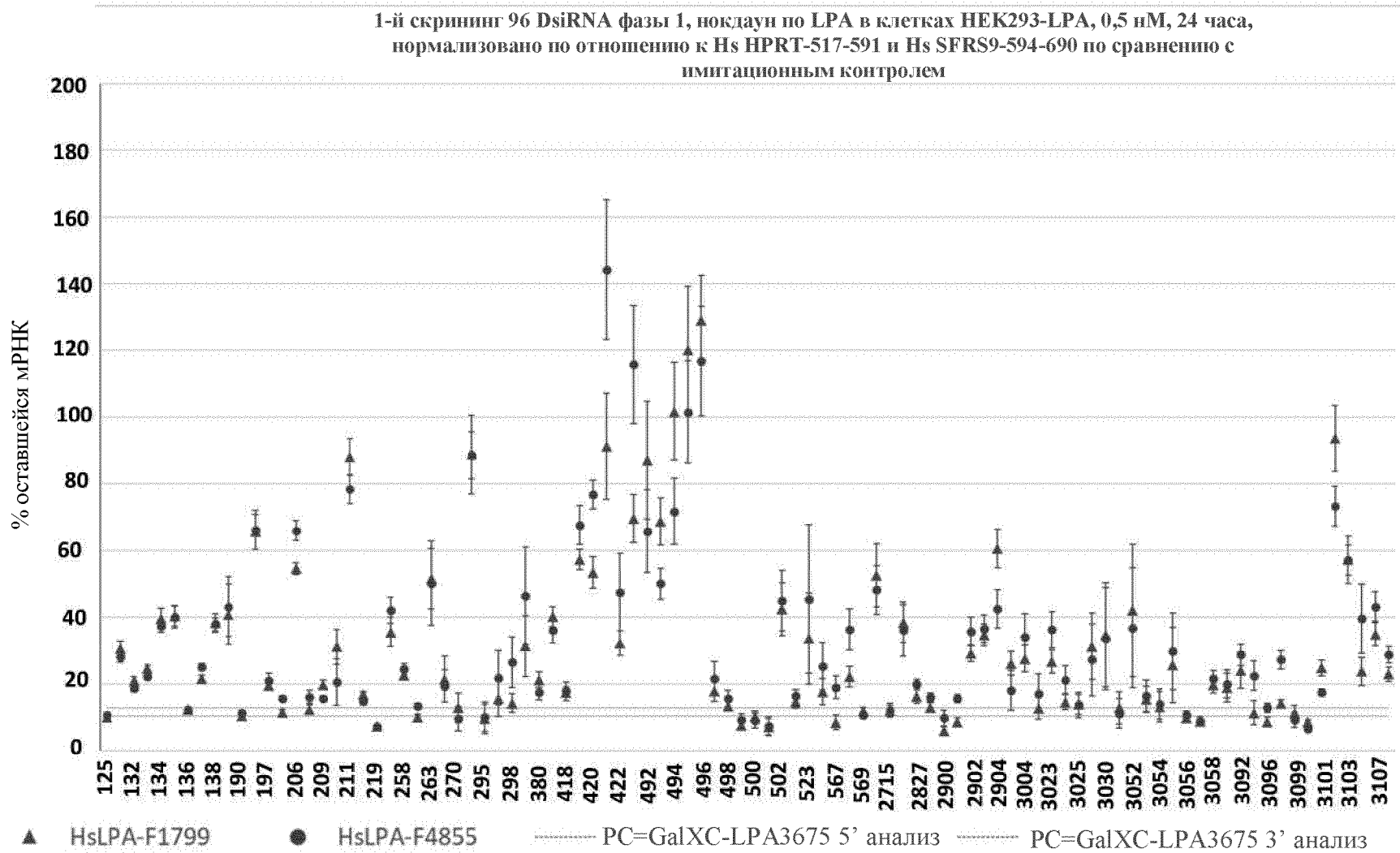
80. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 396, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 796.
- 5 81. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 397, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 797.
82. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 398, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 798.
- 10 83. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 799.
- 15 84. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 800.
- 20 85. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 801.
- 25 86. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 802.
87. Способ по п. 71, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403, при этом антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 803.
- 30 88. Способ по любому из пп. 69-87, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, необязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH.
- 35

89. Применение олигонуклеотида для RNAi по любому из пп. 1-60 или фармацевтической композиции по п. 62, при производстве лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*,
5 обязательно для лечения кардиометаболического заболевания, обязательно атеросклероза, дислипидемии, NAFLD и NASH.

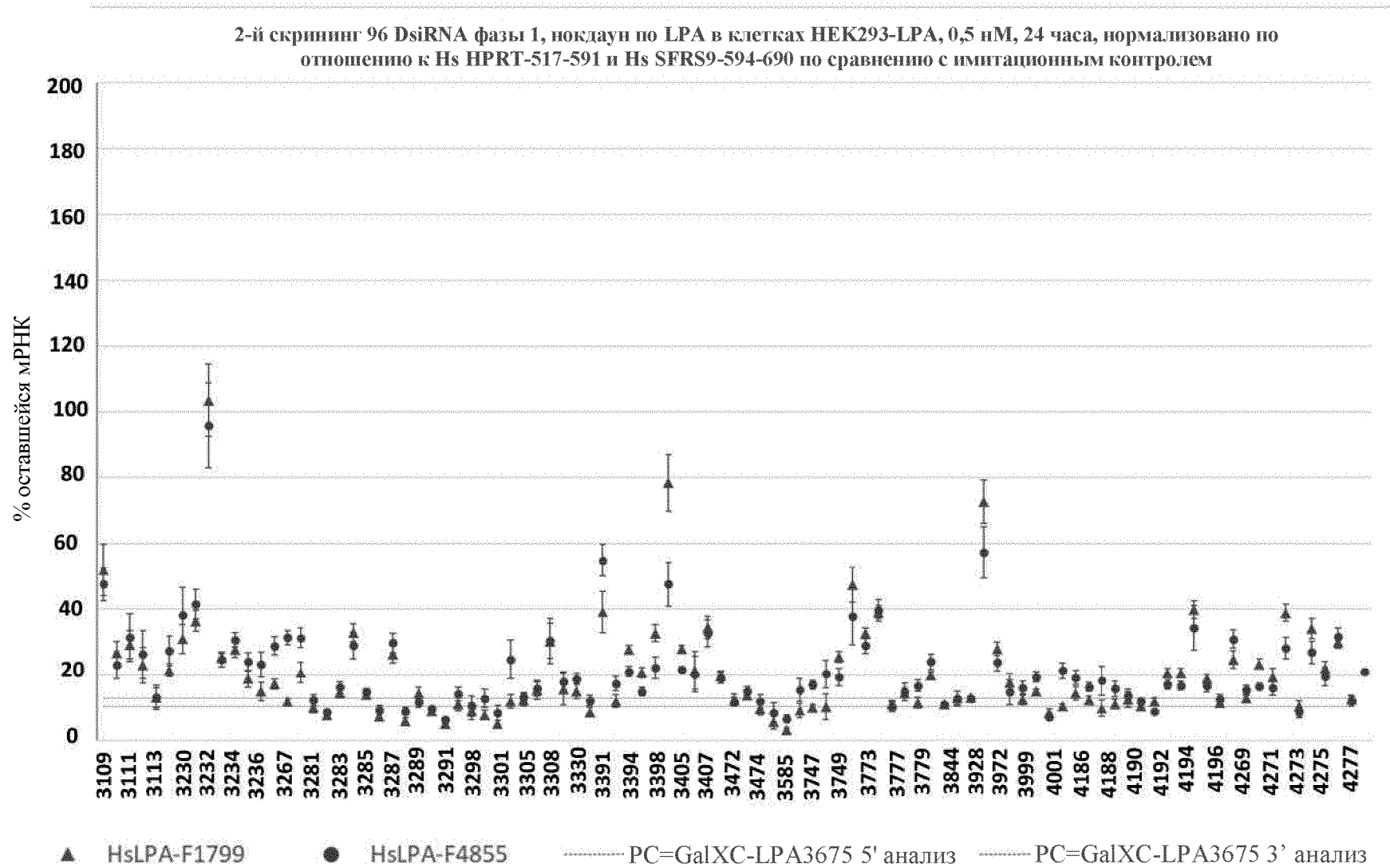
90. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-60 или фармацевтическая композиция по п. 62 для применения или подходящие для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с экспрессией *LPA*, обязательно для лечения кардиометаболического заболевания, обязательно атеросклероза, дислипидемии, NAFLD и NASH.
10

91. Набор, содержащий олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1-60, обязательный фармацевтически приемлемый носитель и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*.
15

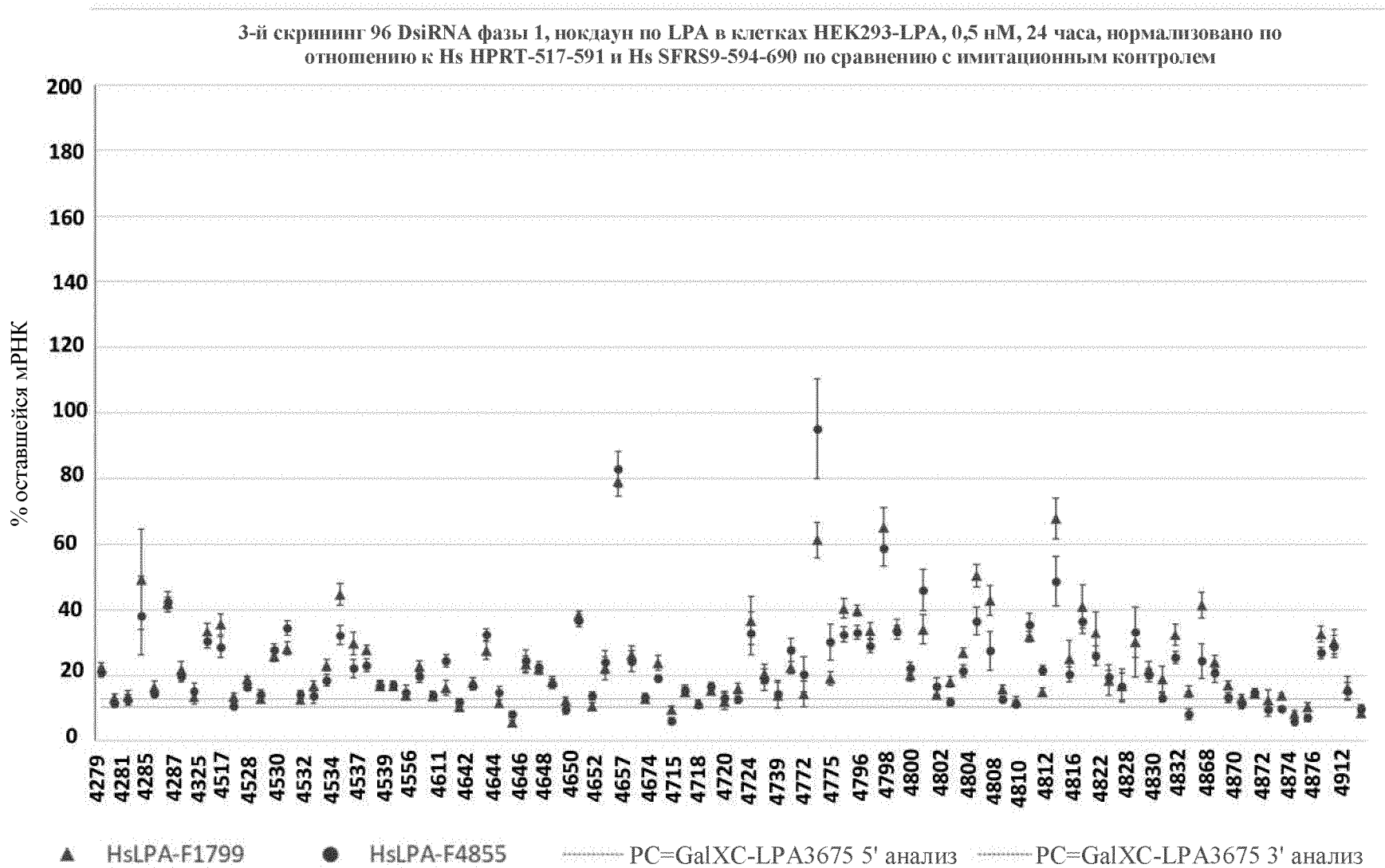
92. Применение по п. 89, олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическая композиция для применения или подходящие для применения по п. 90 или набор по п. 91, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированные с экспрессией *LPA*, представляет собой кардиометаболическое заболевание, обязательно атеросклероз, дислипидемию, NAFLD и NASH.
20



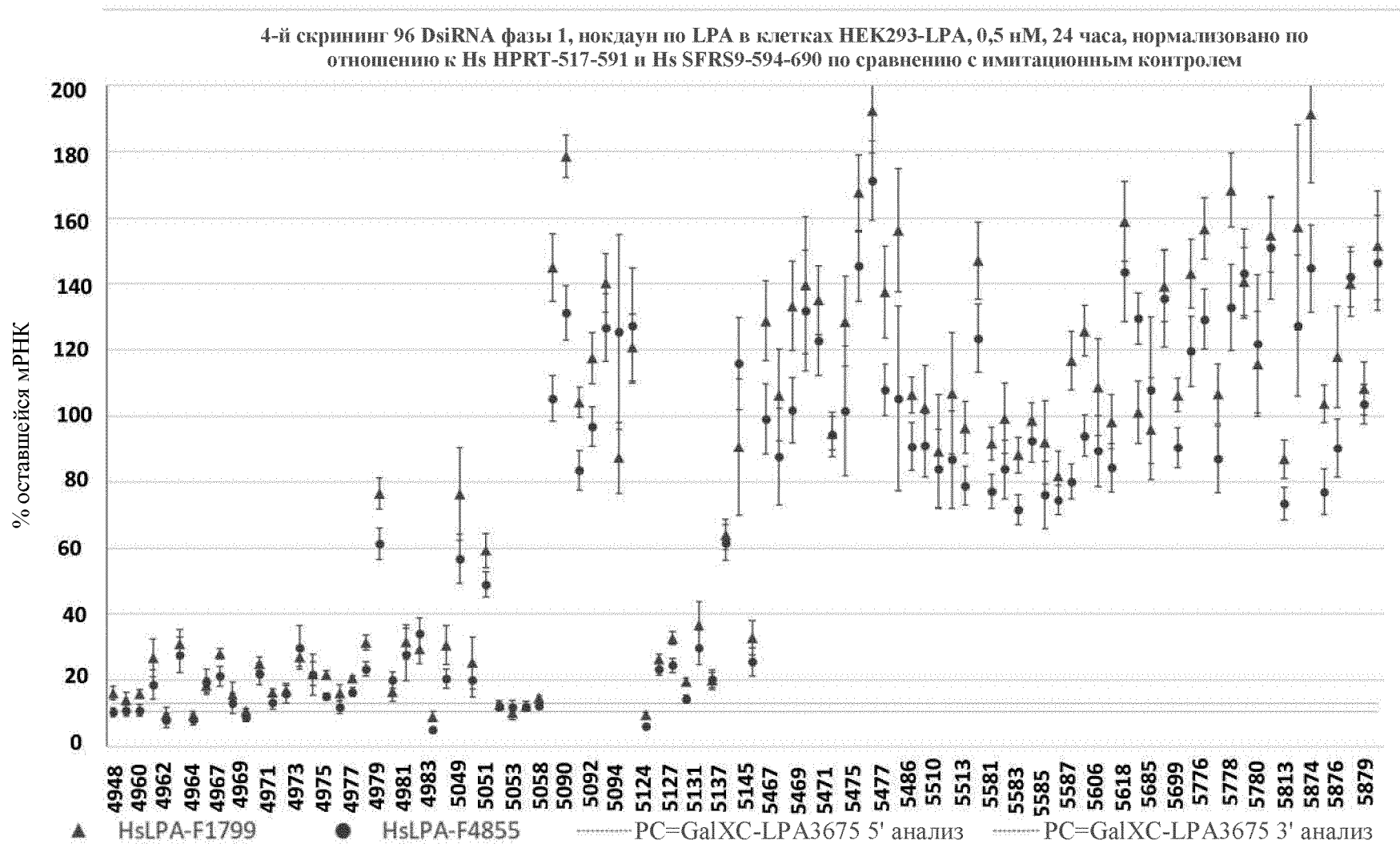
Фиг. 1



Фиг. 2

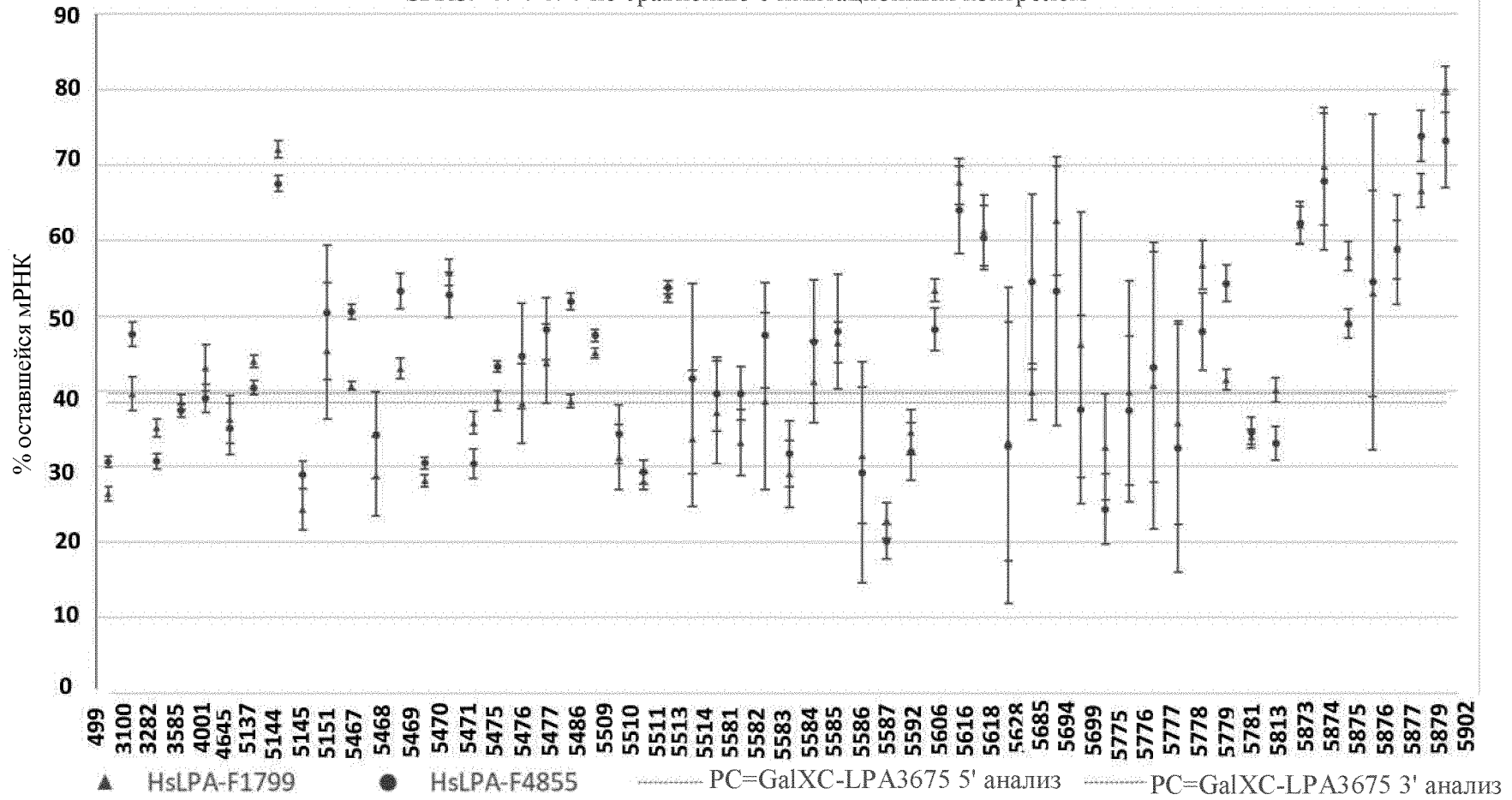


Фиг. 3

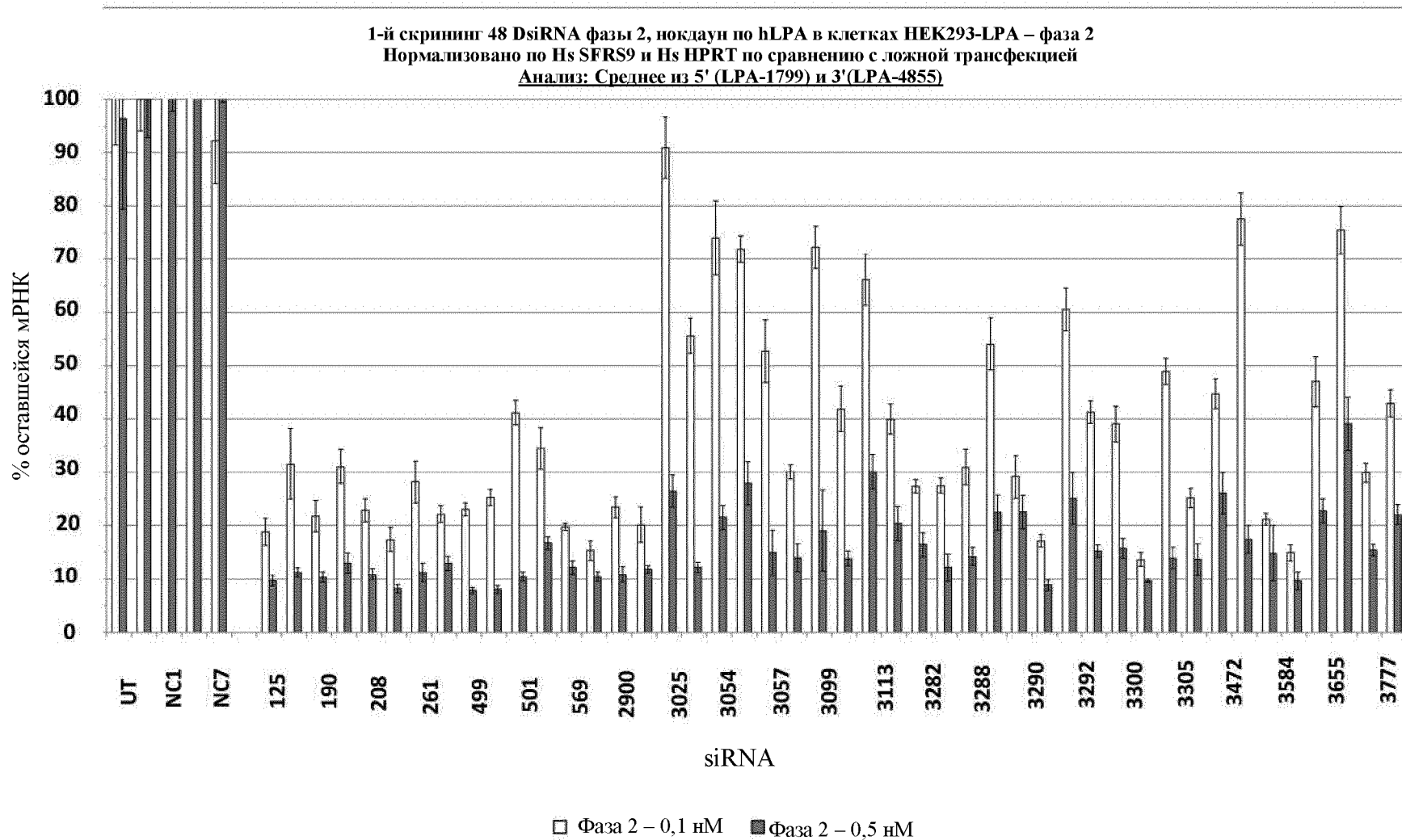


Фиг. 4

Нокдаун по LPA 3' концу DsiRNA в клетках HepG2-LPA, 0,5 нМ,
 24 ч, нормализовано по отношению к Hs HPRT-517-591 и Hs
 SFRS9-594-690 по сравнению с имитационным контролем

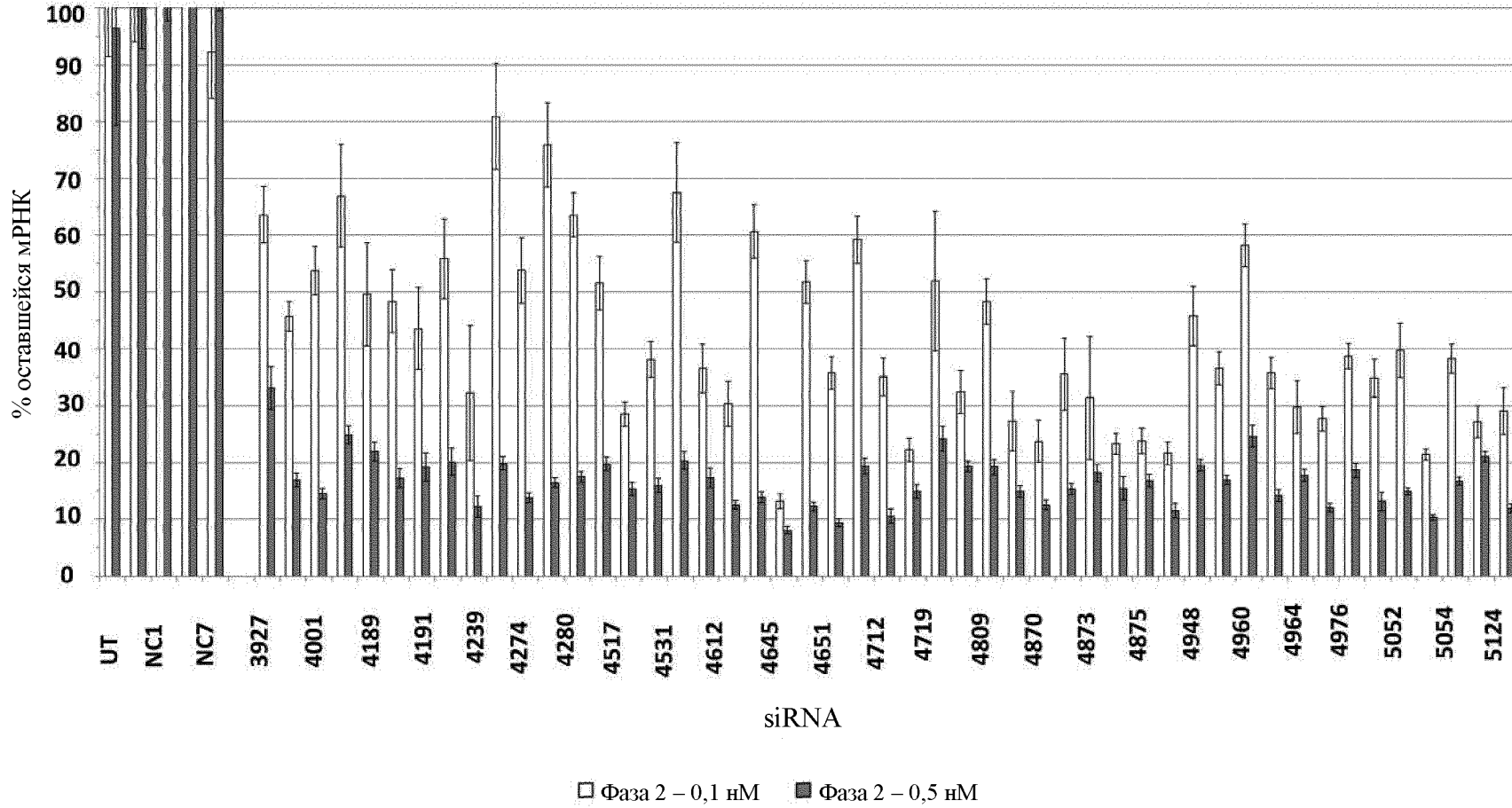


Фиг. 5



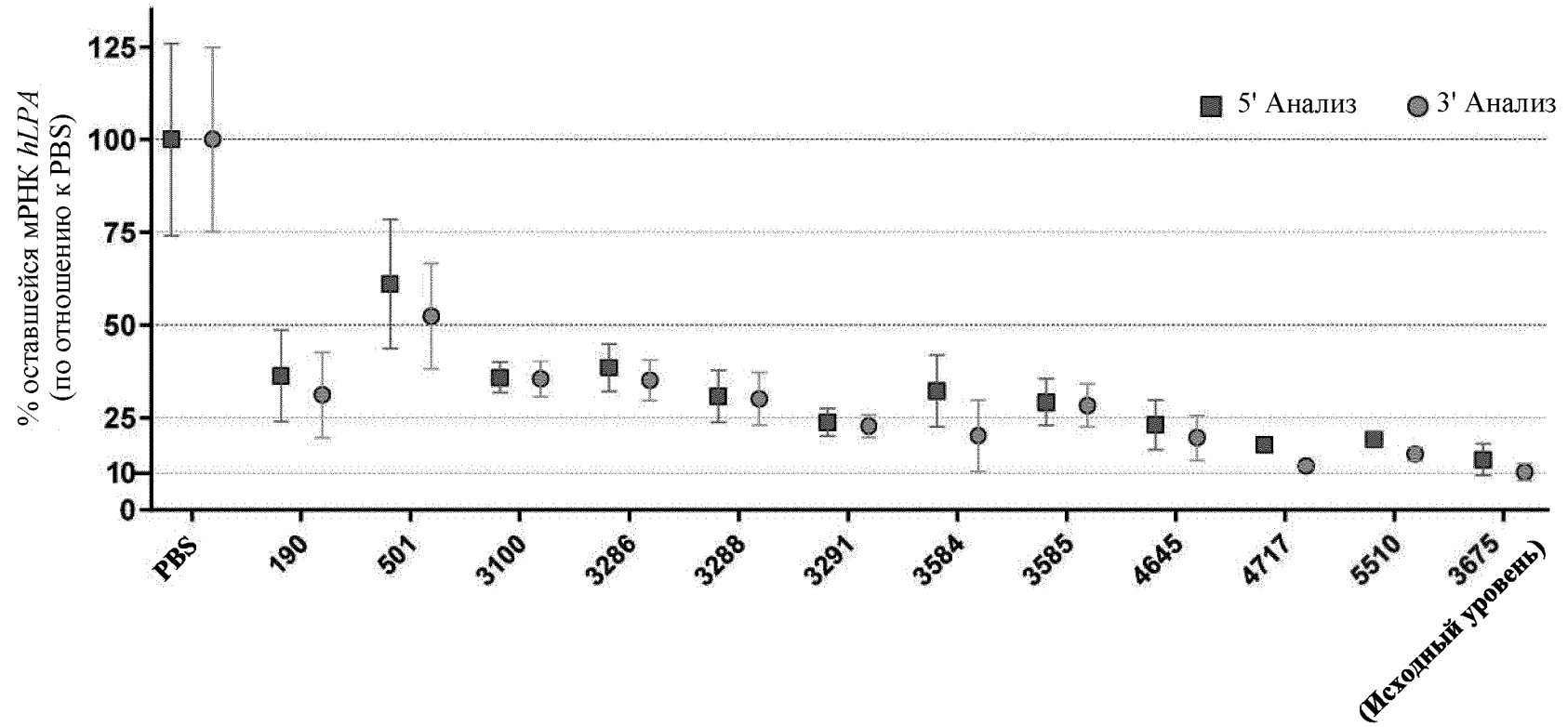
Фиг. 6

2-й скрининг 48 DsiRNA фазы 2, нокдаун по hLPA в клетках HEK293-LPA – фаза 2
 Нормализовано по Hs SFRS9 и Hs HPRT по сравнению с ложной трансфекцией
 Анализ: Среднее из 5' (LPA-1799) и 3' (LPA-4855)



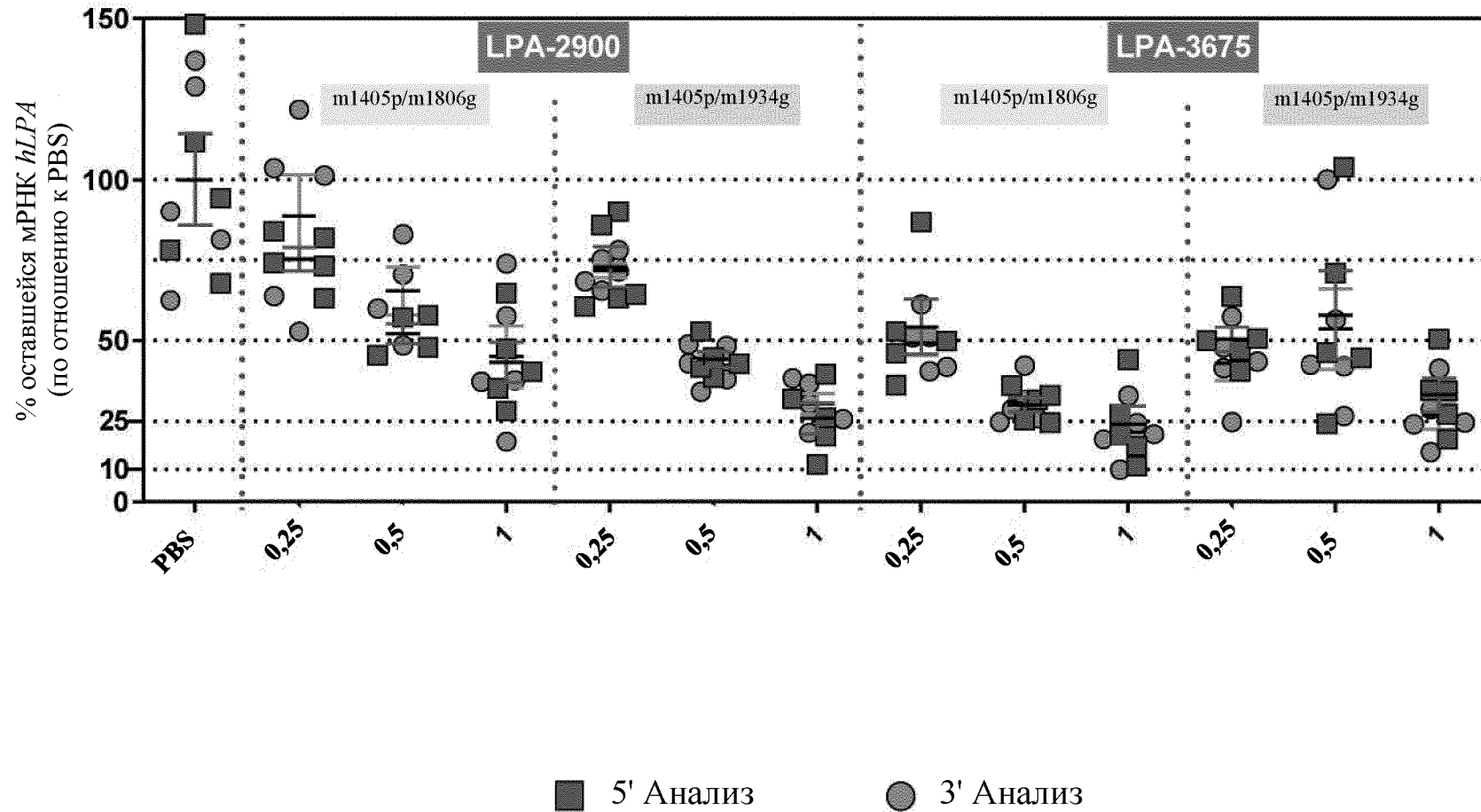
Фиг. 7

КД мРНК *hLPA* в модели HDI (0,5 мг/кг, день 4)

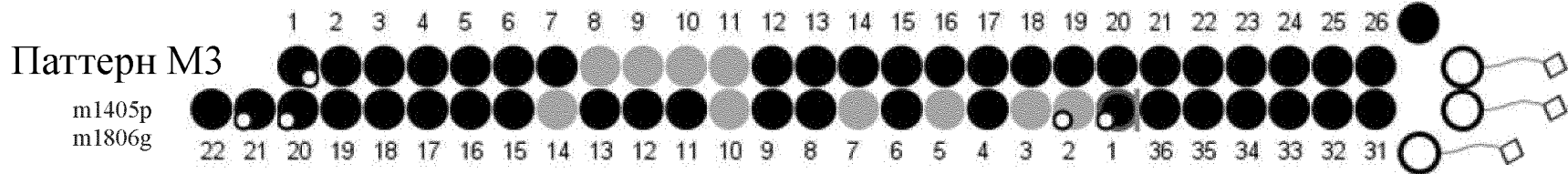
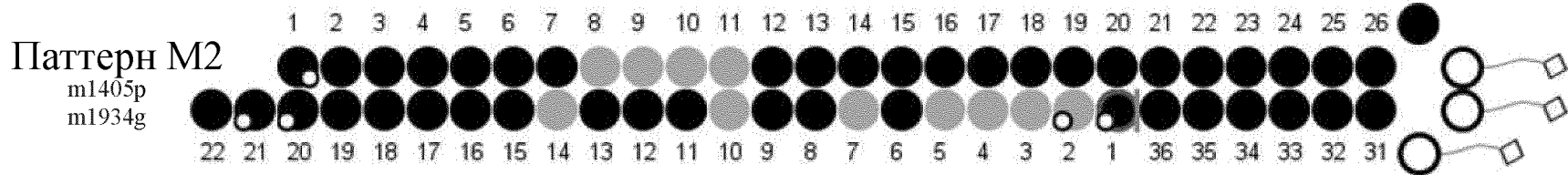
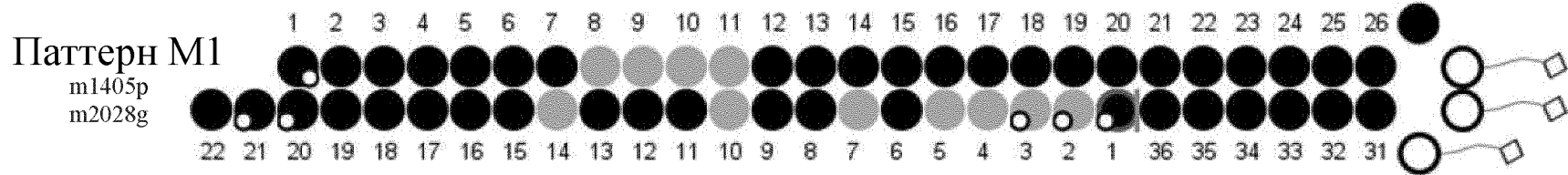


Фиг. 8

КД мРНК *hLPA* в модели HDI (день 4, «доза-ответ», мг/кг)



Фиг. 9



- 2'-OMe
- 2'-F
- GalNAc-конъюгированный нуклеотид
- Числовые обозначения: положения нуклеотидов от 5' конца до 3' конца для каждой цепи.
- тетрапетля с надрезами
- фосфоротиоатная связь
- фосфотиоат
- фосфодиэфир

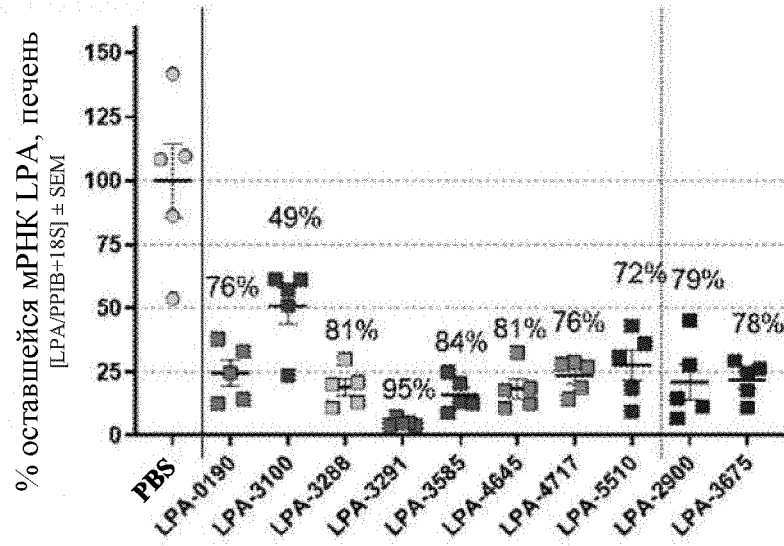
фосфотиоат

фосфодиэфир

Фиг. 10

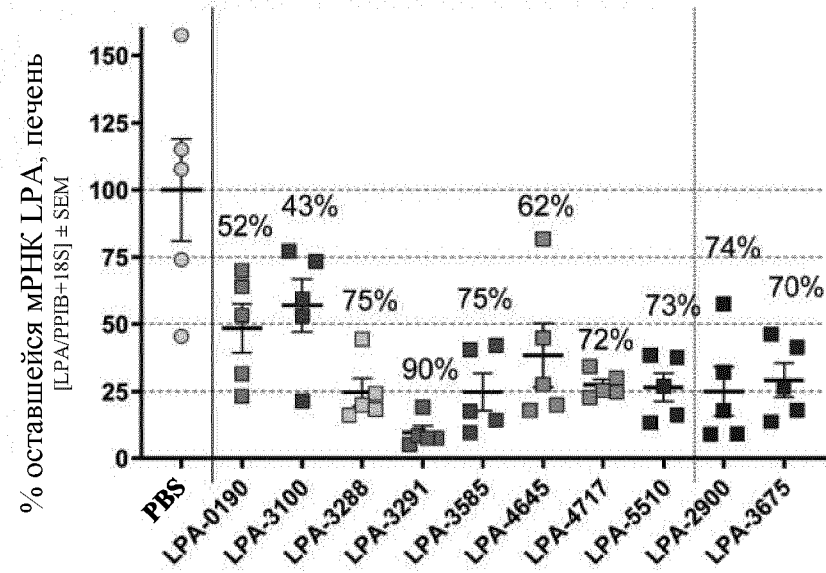
[мРНК *LPA*], биоптат печени у NHP, день 28
(по отношению к сопоставимому по времени контролю PBS)

Фиг. 11А



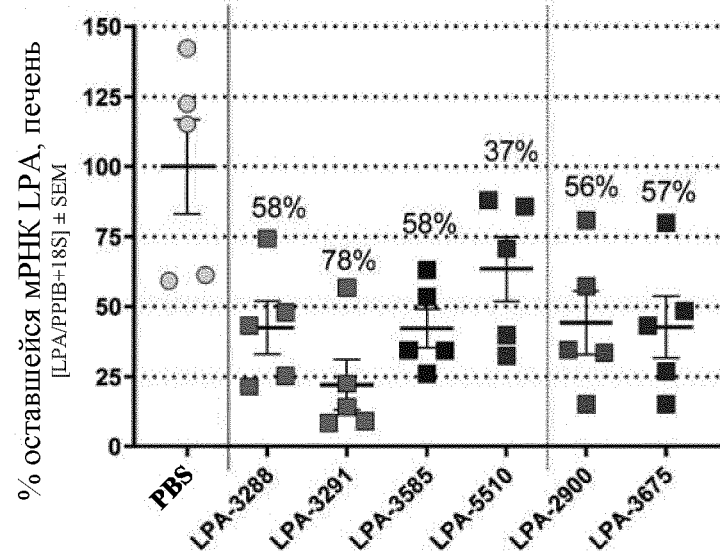
[мРНК *LPA*], биоптат печени у NHP, день 56
(по отношению к сопоставимому по времени контролю PBS)

Фиг. 11В



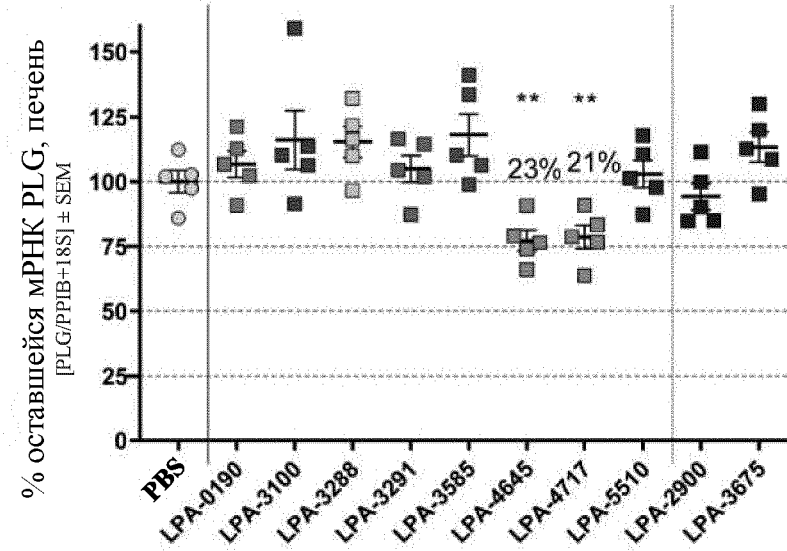
[мРНК *LPA*], биоптат печени у NHP, день 84
(по отношению к сопоставимому по времени контролю PBS)

Фиг. 11С

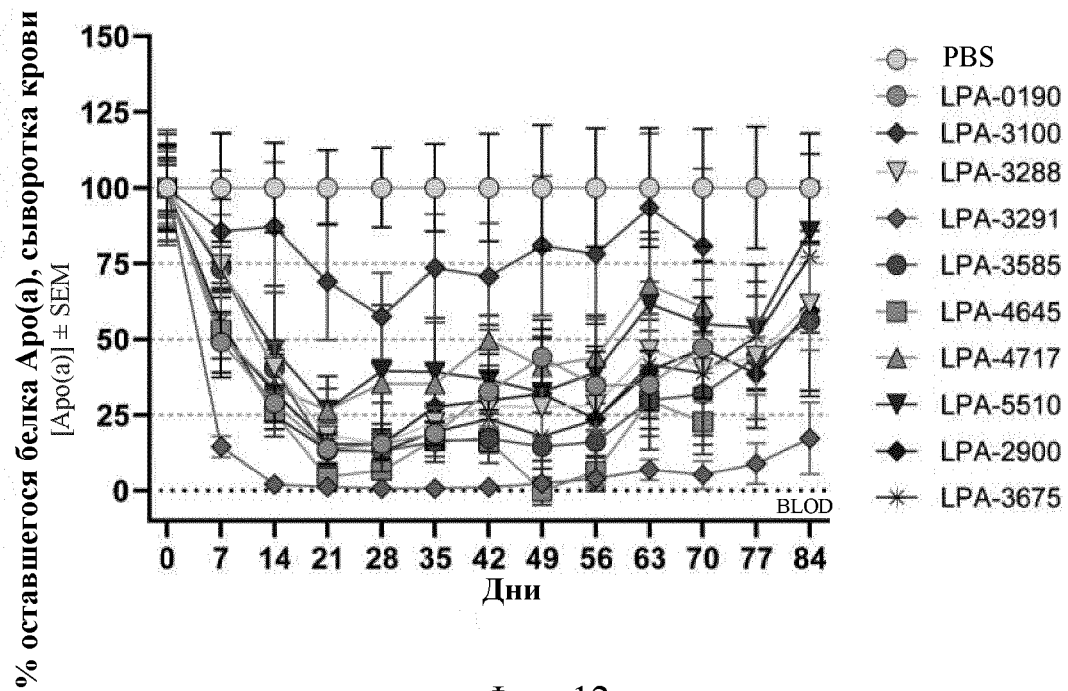


[мРНК *PLG*], биоптат печени у NHP, день 28
(по отношению к сопоставимому по времени контролю PBS)

Фиг. 11D



[Белок Аро(a)], сыворотка крови ННР, дни 0-84
(по отношению к сопоставимому по времени контролю PBS)



Фиг. 12