

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391463** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
C07H 21/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.21

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ APO1**

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

(32) **2018.05.22**

(33) **US**

(62) **202092748; 2019.05.21**

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

(72) Изобретатель:

Фрейер Сьюзан М. (US)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящих вариантах осуществления предусмотрены способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии APO1, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с APO1.

A1

202391463

202391463

A1

МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ APOL1

Перечень последовательностей

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

Область техники

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

Предпосылки изобретения

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

Новые данные дали основания для предположения о наличии взаимосвязи между существованием двух общих вариантов (G1 и G2) в последнем экзоне APOL1 среди пациентов африканского происхождения и повышенным риском развития CKD (Kao WH et al. Nat. Genet. 2008. 40: 1185-1192; Lipkowitz MS et al. Kidney Int. 2013. 83: 114-120;

Genovese G. et al. *Science*. 2010. 329: 841-845; Tzur et al. *Hum Genet*. 2010; Kopp et al. *J Am Soc Nephrol*. 2011). В исследовании 2013 г. варианты риска G1 и G2 в *APOL1* ассоциировали с более высокими показателями ESKD и прогрессированием СКД, которые наблюдались у пациентов африканского происхождения по сравнению с группами с другим этническим происхождением, независимо от статуса диабета (Parsa A et al. *N. Engl. J. Med*. 2013. 369: 2183-2196). Примерно 50% субъектов африканского происхождения несут один аллель риска в *APOL1*, в то время как примерно 13% субъектов африканского происхождения (~ пять миллионов человек) несут два аллеля риска в *APOL1*, у значительной части которых развивается *APOL1*-ассоциированная СКД. Исследования субъектов африканского происхождения с двумя аллелями риска *APOL1* продемонстрировали повышенное отношение шансов развития многих форм заболевания почек, включая без ограничения фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) (OR = 10,5), ESKD, обусловленную гипертензией (OR = 7,3), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN) (OR = 29), серповидноклеточную нефропатию (OR = 3,4) и волчаночную мембранозную нефропатию (OR = 5,4) (Genovese et al. *Science*, 2010; Tzur et al. *Hum Genet*. 2010; Kopp et al. *J Am Soc Nephrol*. 2011).

Краткое описание изобретения

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

представляет собой терминальную стадию заболевания почек (ESRD). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой ВИЧ-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой серповидноклеточную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой волчаночную мембранозную нефропатию.

Определенные варианты осуществления, представленные в данном документе, направлены на эффективные и переносимые соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии APO1, которые могут быть полезны для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений или замедления прогрессирования APO1-ассоциированной нефропатии. Определенные варианты осуществления, предусматриваемые в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые являются более эффективными или имеют большее терапевтическое значение, чем публично раскрытые соединения.

Подробное описание

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

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

Понятно, что последовательность, приведенная под каждым из SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от какой-либо модификации сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. В силу этого соединения, определенные под SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или несколько модификаций сахарного компонента, межнуклеозидной связи или

нуклеинового основания. Соединения, описанные номером ION/ISIS, указывают на комбинацию последовательности нуклеиновых оснований, химической модификации и мотива.

Определения

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения.

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

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

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

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

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

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

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

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

"Введение" или "осуществление введения" относится к путям введения

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

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

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

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

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

"Антисмысловое соединение" означает соединение, содержащее олигонуклеотид

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

"Антисмысловое подавление" означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени в отсутствие антисмыслового соединения.

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

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

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

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

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

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

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

"сEt" или "конформационно ограниченный этилом" означает бициклический рибозильный сахарный компонент, где второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4'-атом углерода и 2'-атом углерода, при этом мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2' и при этом метильная группа мостика находится в *S*-конфигурации.

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

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

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

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

"Расщепляемая связь" означает любую химическую связь, которая может быть разорвана. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амидной, полиамидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обеих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной, дисульфидной или пептидной.

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

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

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

олигонуклеотиду.

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

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

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

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

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

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

"Доза" означает определенное количество соединения или фармацевтического средства, предоставляемое за одно введение или в определенный период времени. В определенных вариантах осуществления доза может быть введена в виде двух или более

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

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

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

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

"Эффективность" означает способность обеспечивать желаемый эффект.

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

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

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

"Непосредственно примыкающий" означает, что между непосредственно примыкающими элементами одного типа отсутствуют промежуточные элементы (например, между непосредственно примыкающими нуклеиновыми основаниями отсутствуют промежуточные нуклеиновые основания).

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

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

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

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

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

"Линкерный нуклеозид" означает нуклеозид, который связывает олигонуклеотид

с конъюгируемым компонентом. Линкерные нуклеозиды расположены в конъюгирующем линкере соединения. Линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидного фрагмента соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

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

"Модулирование" относится к изменению или корректировке признака в клетке, ткани, органе или организме. Например, модулирование РНК APO1 может означать увеличение или уменьшение уровня РНК APO1 и/или белка APO1 в клетке, ткани, органе или организме. "Модулятор" осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, соединение для APO1 может представлять собой модулятор, который обеспечивает уменьшение количества РНК APO1 и/или белка APO1 в клетке, ткани, органе или организме.

"МОЕ" означает метоксиэтил.

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

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

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

"Небициклический модифицированный сахар" или "небициклический

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

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

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

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

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

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

"Олигонуклеотид" означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-80 связанных нуклеозидов.

"Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один сахар, нуклеиновое основание или межнуклеозидная связь являются модифицированными. "Немодифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, который не содержит какую-либо модификацию сахара, нуклеинового основания или межнуклеозидной связи.

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

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

"Фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель" означает любое вещество, подходящее для применения при введении индивидууму. Например, фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой стерильный водный раствор, такой как PBS или вода для инъекций.

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

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

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

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

связь.

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

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

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

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

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

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

"Область" определяется как фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, имеющий

по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

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

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

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

"Однонитевое" применительно к соединению означает, что соединение имеет только один олигонуклеотид. "Самокомплементарный" означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется сам с собой. Соединение, состоящее из одного олигонуклеотида, где олигонуклеотид соединения является самокомплементарным, является однонитевым соединением. Однонитевое соединение может быть способно связываться с комплементарным соединением с образованием дуплекса.

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

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

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

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

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

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

"Сахарный компонент" означает немодифицированный сахарный компонент или модифицированный сахарный компонент. "Немодифицированный сахарный компонент" или "немодифицированный сахар" означает 2'-ОН(Н)-рибозильный компонент, обнаруживаемый в РНК ("немодифицированный сахарный компонент РНК"), или 2'-Н(Н)-компонент, обнаруживаемый в ДНК ("немодифицированный сахарный компонент ДНК"). "Модифицированный сахарный компонент" или "модифицированный сахар" означает модифицированный фуранозильный сахарный компонент или имитатор сахара. "Модифицированный фуранозильный сахарный компонент" означает фуранозильный сахар, содержащий отличный от атома водорода заместитель вместо по меньшей мере одного атома водорода или гидроксила немодифицированного сахарного компонента. В определенных вариантах осуществления модифицированный фуранозильный сахарный компонент представляет собой 2'-замещенный сахарный компонент. Такие модифицированные фуранозильные

сахарные компоненты включают в себя бициклические сахара и небциклические сахара.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Определенные варианты осуществления

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

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

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

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-80 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение

является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов.

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на нуклеотиды 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APO1. В определенных вариантах осуществления соединения нацелены на последовательность в пределах нуклеотидов 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APO1, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединения содержат фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеотидов 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180,

8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390 и 14342-14370 нуклеиновой кислоты APOL1, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды.

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из

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

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

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

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, такой как содержащий группу 4'-СН(СН₃)-О-2', группу 4'-СН₂-О-2' или группу 4'-(СН₂)₂-О-2'.

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

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

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезокси-нуклеозидов;

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

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

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

осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-80 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под любым из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, упомянутую под любым из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов, при этом имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности, упомянутой под SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925.

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

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

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

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

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

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

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

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

A = аденин,

mC = 5-метилцитозин,

G = гуанин,

T = тимин,

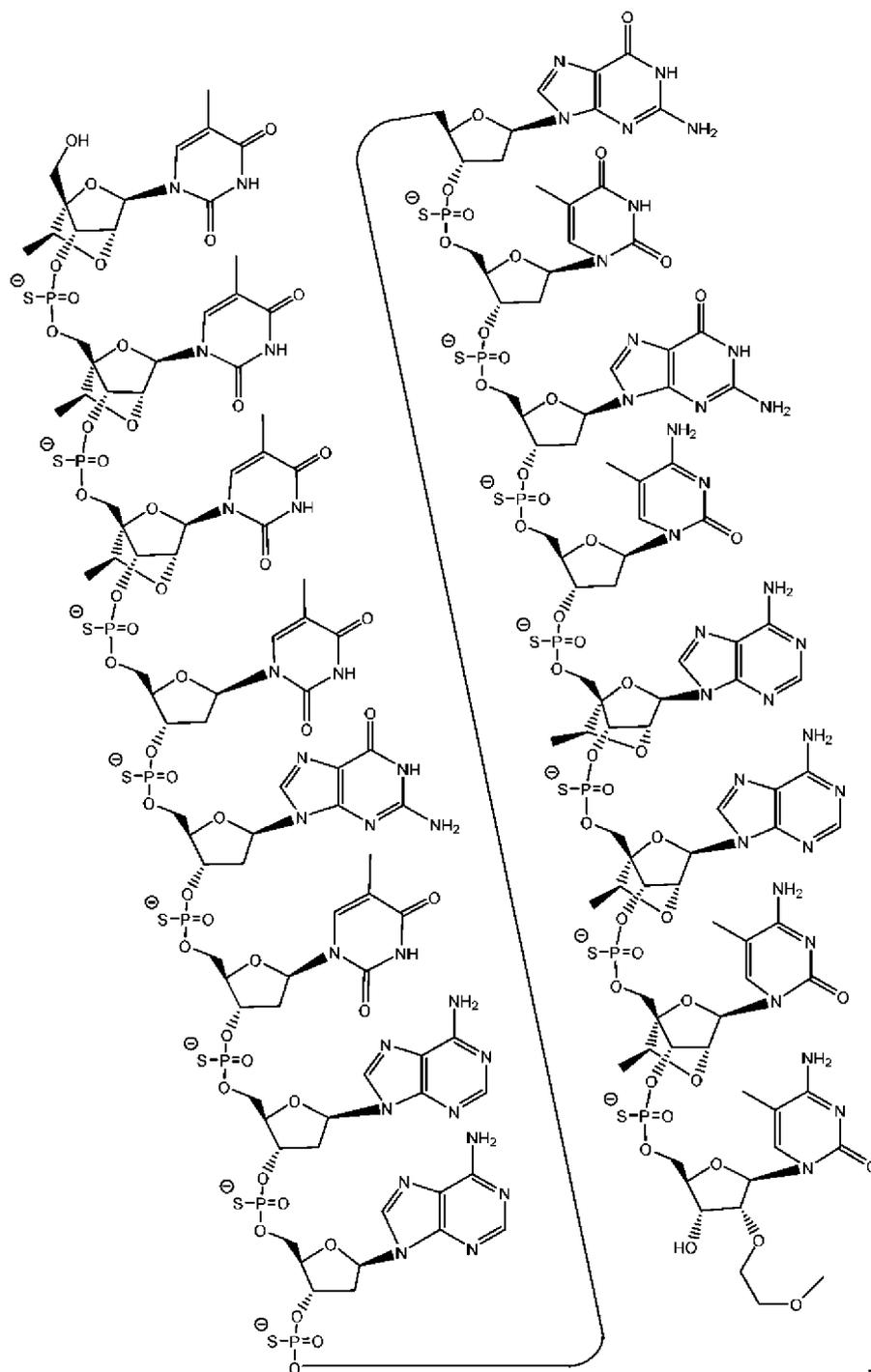
e = 2'-O-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид,

k = cEt-модифицированный нуклеозид,

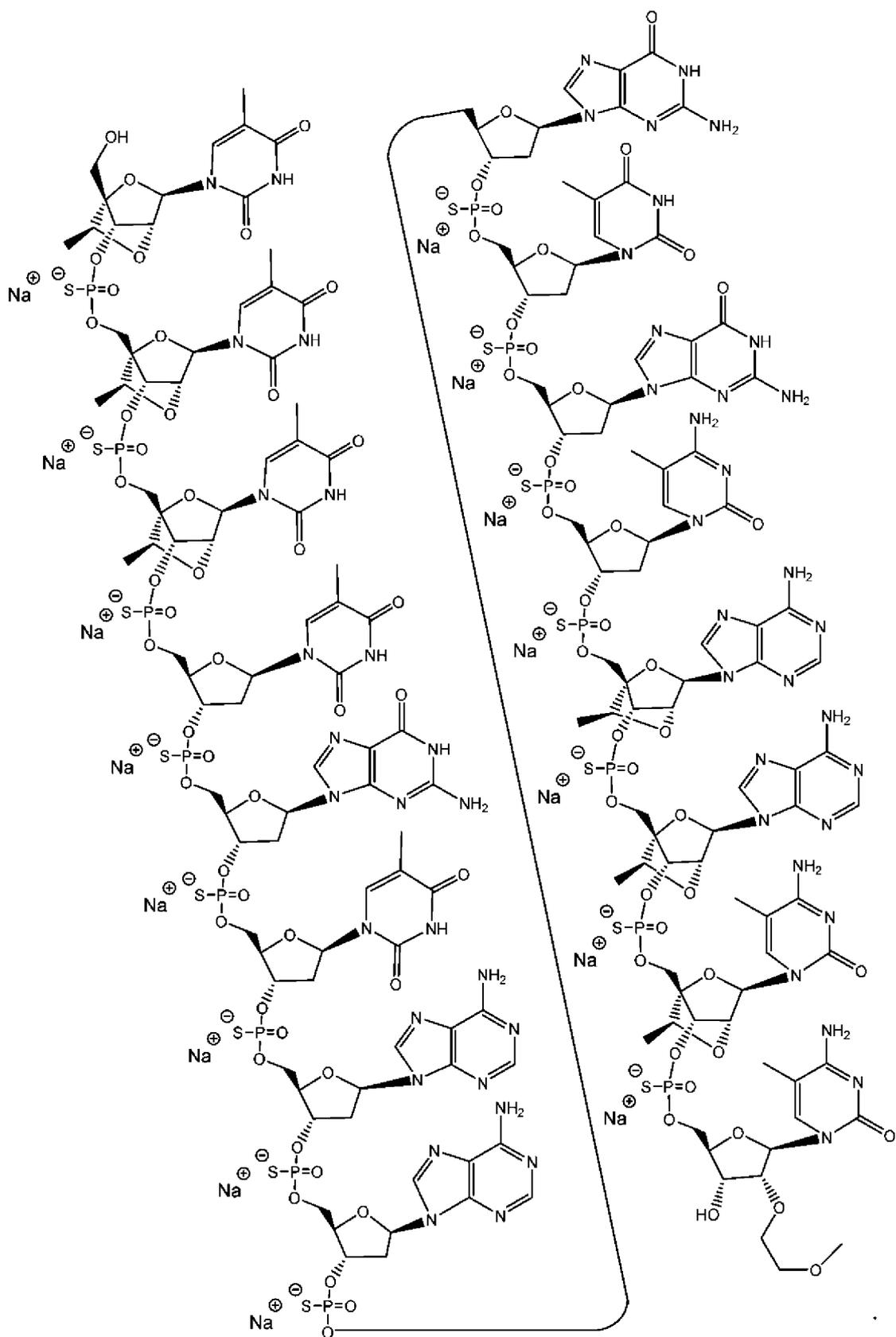
d = 2'-дезоксинуклеозид и

s = фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

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



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



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

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

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

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

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

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

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

Некоторые показания

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

Примеры заболеваний, ассоциированных с APOL1, поддающихся лечению, предупреждению и/или уменьшению интенсивности проявлений с помощью способов, предусмотренных в данном документе, включают APOL1-ассоциированную нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую

нефропатию, СКД, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, ESKD, гломерулярное поражение, ESRD, артерионефросклероз, волчаночный нефрит и другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания.

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

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

В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения и почечной недостаточности. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под

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

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии APOL1 у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOL1 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления введение соединения подавляет экспрессию APOL1 в почке. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию.

В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется отек, протеинурия, альбуминурия, падение GFR, высокие уровни липидов, высокие уровни холестерина, нефротический синдром, высокое кровяное давление или гипертензия, поражение почек, гломерулярное поражение или почечная недостаточность или комбинация таких симптомов или для него существует риск развития такового. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из

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

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии APOL1 в клетке включает приведение клетки в контакт с соединением, содержащим специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOL1 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка является гломерулярной. В определенных вариантах осуществления клетка находится в почке. В определенных вариантах осуществления клетка находится в почке индивидуума, у которого имеется APOL1-ассоциированная нефропатия, или для которого существует риск ее развития. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения

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

В определенных вариантах осуществления способ снижения или подавления выраженности отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности в почке индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого имеется риск развития такового, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, за счет чего обеспечивается снижение или подавление выраженности отека, протеинурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется заболевание, ассоциированное с APOL1, или для него существует риск развития такового. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах

осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с APOL1, или для которого существует риск его развития.

Определенные варианты осуществления охватывают соединения, содержащее специфический ингибитор APOL1 для применения в лечении заболевания,

ассоциированного с APOL1. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), коллапсирующую нефропатию, СКД, нефропатию, обусловленную гипертензией, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, серповидно-клеточную нефропатию, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, ESKD или другие формы APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально.

Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее

специфический ингибитор APOL1 для применения для снижения или подавления выраженности отека, протеинурии, альбуминурии, падения GFR, высоких уровней липидов, высоких уровней холестерина, нефротического синдрома, высокого кровяного давления или гипертензии, поражения почек, гломерулярного поражения или почечной недостаточности у индивидуума, у которого имеется APOL1-ассоциированная нефропатия или для которого существует риск развития таковой. В определенных вариантах осуществления APOL1-ассоциированная нефропатия представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения

может быть одонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1, для изготовления или получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с APOL1. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор APOL1 для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с APOL1. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой APOL1-ассоциированную нефропатию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой одно из фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), коллапсирующей нефропатии, СКД, нефропатии, обусловленной гипертензией, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, серповидно-клеточной нефропатии, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, ESKD и других форм APOL1-ассоциированного протеинурического заболевания. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов,

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

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

APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730 и 1925. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION № 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединения может быть нацеленным на APOL1. В определенных вариантах осуществления соединения содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, например модифицированного олигонуклеотида длиной 8-80 связанных нуклеозидов, длиной 10-30 связанных нуклеозидов, длиной 12-30 связанных нуклеозидов или длиной 16 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, упомянутых под SEQ ID NO: 1-9. В определенных вариантах осуществления модифицированный

олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэтап-сегмент, состоящий из связанных дезокси-нуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов, где гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30, 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20, или 17, или 20 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, упомянутых под SEQ ID NO: 1-9. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэтап-сегмент, состоящий из связанных 2'-дезокси-нуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов, где гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и где каждый

нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

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

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

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

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

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

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

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

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

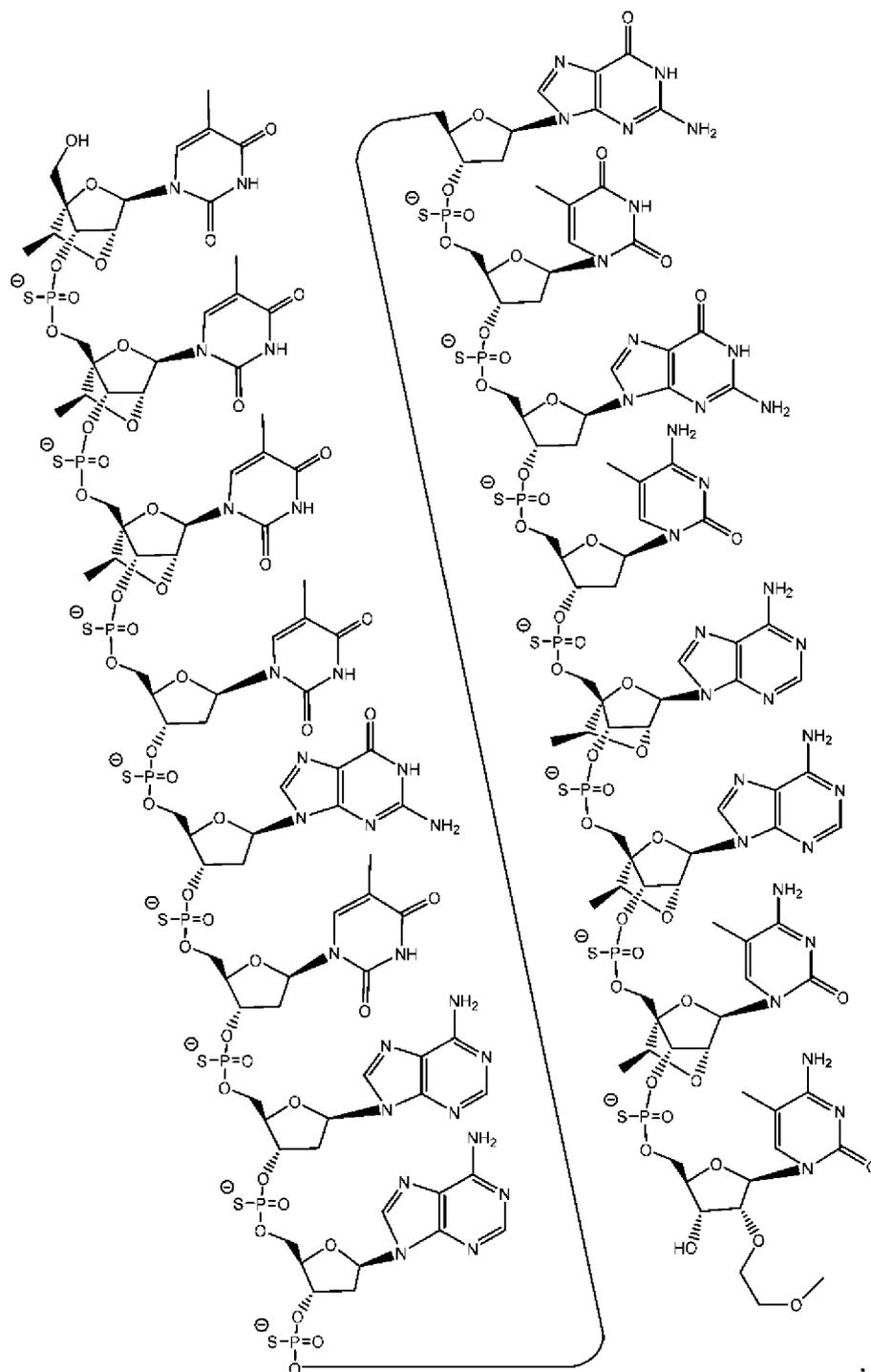
В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую или состоящую из последовательности, упомянутой под любым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

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;

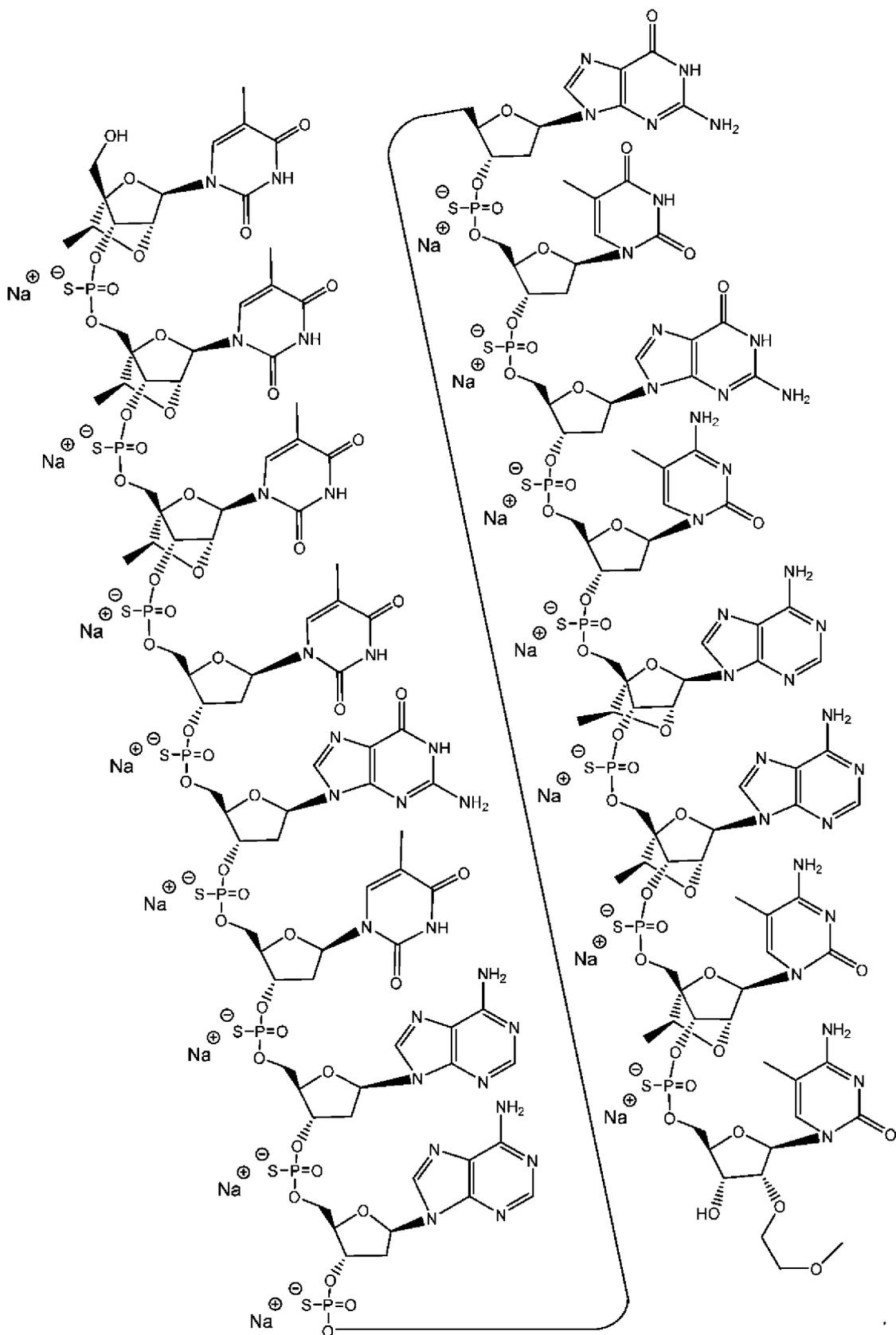
5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

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

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



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



В любом из вышеперечисленных способов или путей применения соединение можно вводить парентерально. Например, в определенных вариантах осуществления

соединение можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутрочерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Некоторые соединения

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения являются двухнитевыми. Такие двухнитевые соединения содержат первый модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второй модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную первому

модифицированному олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид представляет собой РНК-олигонуклеотид. В таких вариантах осуществления тиминное нуклеиновое основание в модифицированном олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных вариантах осуществления соединение содержит конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления оба модифицированных олигонуклеотида являются конъюгированными. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления второй модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов, и второй модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941.

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

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

однонитевые siRNA (ssRNA) и миметики микроРНК.

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

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 10-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид длиной 12-22 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид длиной 14-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-21 связанную субъединицу. В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид,

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

В определенных вариантах осуществления соединения может дополнительно содержать дополнительные компоненты или элементы, такие как конъюгированная группа, которые присоединены к олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения. В

определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой олигомерные соединения. В вариантах осуществления, в которых конъюгированная группа содержит нуклеозид (т. е. нуклеозид, который связывает конъюгированную группу с олигонуклеотидом), нуклеозид конъюгированной группы не учитывается в длине олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения могут быть укороченными или усеченными. Например, одна субъединица может быть удалена с 5'-конца (5'-концевое усечение) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-концевое усечение). В укороченном или усеченном соединении, нацеленном на нуклеиновую кислоту APO1, могут быть удалены две субъединицы на 5'-конце или в качестве альтернативы могут быть удалены две субъединицы на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему соединению.

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения на основе интерферирующей РНК (для RNAi), которые включают в себя соединения на основе двухнитевой РНК (также называемые короткими интерферирующими РНК или siRNA) и соединения на основе однострессовой RNAi (или ssRNA). Такие соединения осуществляют свою функцию по меньшей мере частично посредством сигнального пути RISC с разрушением и/или

секвестрацией нуклеиновой кислоты-мишени (следовательно, включают в себя соединения на основе микроРНК/миметиков микроРНК). Подразумевается, что используемый в данном документе термин "siRNA" эквивалентен другим терминам, используемым для описания молекул нуклеиновой кислоты, которые способны опосредовать RNAi, специфическую в отношении последовательности, например, короткой интерферирующей РНК (siRNA), двухнитевой РНК (dsRNA), микроРНК (miRNA), короткой шпилечной РНК (shRNA), короткому интерферирующему олигонуклеотиду, короткой интерферирующей нуклеиновой кислоте, короткому интерферирующему модифицированному олигонуклеотиду, химически модифицированной siRNA, РНК для посттранскрипционного сайленсинга генов (ptgsRNA) и другим. Кроме того, подразумевается, что используемый в данном документе термин "RNAi" эквивалентен другим терминам, используемым для описания РНК-интерференции, специфической в отношении последовательности, таким как посттранскрипционный сайленсинг генов, подавление трансляции или эпигенетические механизмы.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APO1. В определенных вариантах осуществления соединение может быть двухнитевым. В определенных вариантах осуществления соединение содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом первая нить содержит урацил (U) вместо тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит (i) первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в APO1, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 13-1941, и (ii) вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахаре содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение

содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-ОМе-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-ОМе-модификация сахара расположены в виде чередующегося характерного участка на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения, представляющего собой dsRNA. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и дифосфотиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит одну или две кэпированные нити, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г.

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

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на APO1. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления такое соединение представляет собой однонитевое соединение для RNAi (ssRNAi). В определенных вариантах осуществления соединение содержит фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом урацил (U) располагается на месте тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых

оснований, комплементарную сайту в APOL1, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 13-1941. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахаре содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в виде чередующегося характерного участка на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и дифосфотиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединения содержат кэпированную нить, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г. В определенных вариантах осуществления соединения состоят из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединения может содержать конъюгированную группу.

Некоторые механизмы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, способны гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, что приводит к по меньшей мере одной форме антисмысловой активности. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, избирательно воздействуют на одну или несколько нуклеиновых кислот-мишеней. Такие соединения содержат последовательность нуклеиновых оснований, которая гибридизируется с одной или

несколькими нуклеиновыми кислотами-мишенями, что приводит к одной или нескольким формам желаемой антисмысловой активности, и не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, или не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, таким образом, что это приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

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

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

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

взаимодействия между нуклеиновой кислотой-мишенью и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению трансляции нуклеиновой кислоты-мишени.

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

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, содержащий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, или состоят из него. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень кодирует белок. В определенных подобных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень выбрана из mRNA и пре-mRNA, содержащей интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления РНК-мишень представляет собой mRNA. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой пре-mRNA. В определенных подобных вариантах осуществления область-мишень полностью находится в пределах интрона. В определенных вариантах осуществления область-мишень охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 50% области-мишени находится в пределах интрона.

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

Гибридизация

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

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

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

Комплементарность

Считается, что олигонуклеотид является комплементарным другой нуклеиновой кислоте, если последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Олигонуклеотид является полностью комплементарным или на 100% комплементарным, если такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном

документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. Некомплементарные нуклеиновые основания между соединением и нуклеиновой кислотой APO1 могут допускаться при условии, что соединение сохраняет способность специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, соединение может гибридизоваться с одним или несколькими сегментами нуклеиновой кислоты APO1 таким образом, что промежуточные или примыкающие сегменты не участвуют в событии гибридизации (например, с образованием петлевой структуры, несовпадения или шпильчатой структуры).

В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте APO1, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или на по меньшей мере такую величину, или на значение, не превышающее такую величину. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте APO1, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95%, 95%-100% или любую величину в пределах этих диапазонов. Процент комплементарности соединения по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени можно определить с помощью стандартных способов.

Например, соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований соединения являются комплементарными области-мишени и, следовательно, будут специфически гибридизоваться, будет комплементарным на 90 процентов. В этом примере остальные некомплементарные нуклеиновые основания могут образовывать кластеры или чередоваться с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеиновыми основаниями. Соответственно, соединение, длина которого составляет 18 нуклеиновых оснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеиновых основания, которые фланкированы двумя областями, полностью комплементарными нуклеиновой кислоте-мишени, будет характеризоваться общей комплементарностью с нуклеиновой кислотой-мишенью,

составляющей 77,8%. Процент комплементарности соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени можно определить обычным образом с помощью программ BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных из уровня техники (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей можно определить, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, Висконсин), используя настройки по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита-Уотермана (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их определенные фрагменты являются полностью комплементарными (т. е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенному фрагменту. Например, соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте APO1 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. Как используется в данном документе, "полностью комплементарное" означает, что каждое нуклеиновое основание соединения является комплементарным соответствующему нуклеиновому основанию нуклеиновой кислоты-мишени. Например, соединение из 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований, при условии, что в нуклеиновой кислоте-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, который является полностью комплементарным соединению. "Полностью комплементарный" также можно использовать применительно к определенному фрагменту первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований может быть "полностью комплементарным" нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований. Фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, если в последовательности-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое основание является комплементарным нуклеиновому основанию во фрагменте из 20 нуклеиновых оснований в соединении. В то же самое время все соединение из 30 нуклеиновых оснований может быть или может не быть полностью

комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеиновых оснований в соединении также комплементарными последовательности-мишени.

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

Местоположение некомплементарного нуклеинового основания может находиться на 5'-конце или на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, некомплементарные нуклеиновое основание или нуклеиновые основания могут находиться во внутреннем положении—соединения. При наличии двух или более некомплементарных нуклеиновых оснований они могут быть смежными (т. е. связанными) или несмежными. В одном варианте осуществления некомплементарное нуклеиновое основание расположено во фланговом сегменте гэтмерного олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном

документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-ий) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота APO1 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-ий) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота APO1 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, также включают в себя те соединения, которые являются комплементарными фрагменту нуклеиновой кислоты-мишени. Как используется в данном документе, "фрагмент" относится к определенному количеству смежных (т. е. связанных) нуклеиновых оснований в пределах области или сегмента нуклеиновой кислоты-мишени. "Фрагмент" также может относиться к определенному количеству смежных нуклеиновых оснований в соединении. В определенных вариантах осуществления соединения—являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 10 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 11 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 12 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 13 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 14 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах

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

Идентичность

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их фрагменты, являются идентичными одному или нескольким соединениям, или SEQ ID NO, или их фрагменту, раскрытым в данном документе, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% или

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

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

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

Некоторые модифицированные соединения

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

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

А. Модифицированные нуклеозиды

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

1. Модифицированные сахарные компоненты

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой небциклические модифицированные фуранозильные сахарные компоненты, содержащие один или несколько ациклических заместителей, в том числе без ограничения заместителей в 2'-, 4'- и/или 5'-положениях. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный компонент представляет собой рибозильный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления один или несколько ациклических заместителей в небциклических модифицированных сахарных компонентах являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небциклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" или "О-метил") и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("МОЕ"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, amino, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀-алкокси, замещенного O-C₁-C₁₀-алкокси, O-C₁-C₁₀-алкила, замещенного O-C₁-C₁₀-алкил, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, и 2'-замещающих

групп, описанных в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. В определенных вариантах осуществления такие 2'-замещающие группы могут быть дополнительно замещены одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из гидроксила, амина, алкокси, карбокси, бензила, фенил, нитро (NO₂), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для линейных небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахара содержат более одного немостикового заместителя в сахаре, например, в случае с 2'-F-5'-метил-модифицированными сахарными компонентами, а также модифицированными сахарными компонентами и модифицированными нуклеозидами, описанными в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный компонент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил.

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

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

Нуклеозиды, содержащие модифицированные сахарные компоненты, такие как

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

Определенные модифицированные сахарные компоненты содержат мостиковый заместитель в сахаре, который образует второе кольцо, в результате чего образуется бициклический сахарный компонент. В определенных подобных вариантах осуществления бициклический сахарный компонент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. В некоторых таких вариантах осуществления фуранозное кольцо представляет собой рибозное кольцо. Примеры таких 4'-2'-мостиковых заместителей в сахаре включают без ограничения: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (называемый "конформационно ограничивающим этилом" или "сEt" в *S*-конфигурации), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("конформационно ограничивающий MOE" или "сMOE") и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и его аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см., например, Zhou, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂-алкил (см., например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

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

где:

x равняется 0, 1 или 2;

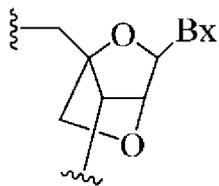
n равняется 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил,

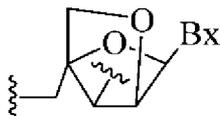
C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, алициклический C₅-C₇-радикал, замещенный алициклический C₅-C₇-радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂-аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂-аминоалкил или защитную группу.

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

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



LNA (β -D-конфигурация)
мостик = 4'-CH₂-O-2'



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

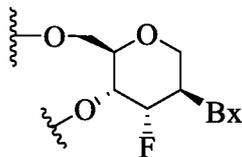
α -L-метиленокси-модифицированные (4'-CH₂-O-2') или имеющие конфигурацию α -L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в состав олигонуклеотидов, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общее описание бициклических нуклеозидов включает обе изомерные конфигурации. Если положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в проиллюстрированных в данном документе на примерах вариантах осуществления, то они находятся в конфигурации β -D, если не указано иное.

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

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

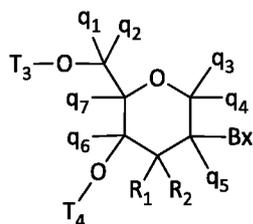
В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца с числом атомов, отличным от 5. Например, в определенных вариантах осуществления имитатор сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("THP"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированными или замещенными. Нуклеозиды,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

Med. Chem. 2002, 10, 841-854), фтор HNA:



F-HNA

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



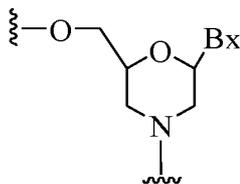
где независимо для каждого указанного модифицированного ТНР-нуклеозида:

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

В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой H. В

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

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца, содержащие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, сообщалось о нуклеозидах, содержащих морфолиновые сахарные компоненты, и об их применении в олигонуклеотидах (см., например, Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; and Summerton et al., U.S. 5034506). Используемый в данном документе термин "морфолиновый компонент" означает имитатор сахара со следующей структурой:



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

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

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

2. Модифицированные нуклеиновые основания

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

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, 5-метилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил($C\equiv C-CH_3$)-урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности, 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезазагуанина, 7-дезазааденина, 3-дезазагуанина, 3-дезазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина,

4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, оснований, обладающих способностью к неспецифическому спариванию, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований. Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают в себя трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтоксид)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-образный зажим). Модифицированные нуклеиновые основания также могут включать в себя нуклеиновые основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например, 7-дезааденином, 7-дезагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеиновые основания включают в себя нуклеиновые основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеиновые основания, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., раздел 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и нуклеиновые основания, раскрытые в главах 6 и 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, на страницах 163-166 и 442-443.

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

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, содержат один или несколько модифицированных

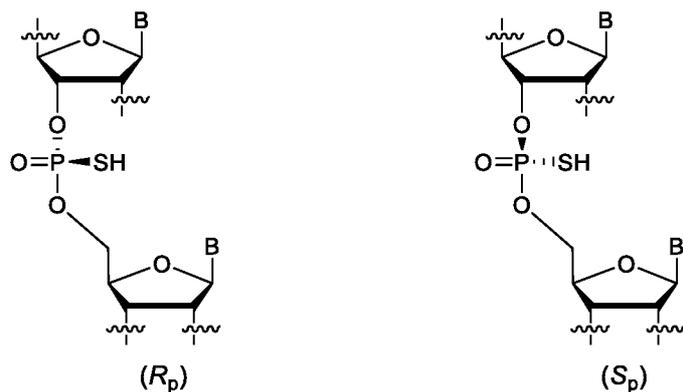
нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5'-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Модифицированные межнуклеозидные связи

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

Иллюстративные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получить в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфотиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфотиоатные межнуклеозидные связи, где все из фосфотиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать с применением таких способов синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфотиоатной связи. Тем не менее, как хорошо понятно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфотиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида характеризуется определенной стереоконфигурацией. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфотиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация

конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в совокупности. Такие хирально обогащенные совокупности модифицированных олигонуклеотидов можно получить с применением способов синтеза, известных из уровня техники, например способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфотиоат в (*Sp*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфотиоат в (*Rp*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*Rp*)- и/или (*Sp*)-фосфотиоаты, предусматривают одну или более из следующих формул соответственно, где "B" указывает на нуклеиновое основание:



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

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, содержат одну или несколько модифицированных

межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

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

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны друг с другом с помощью любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают в себя без ограничений фосфатные связи, которые охватывают фосфодиэфирную связь ("P=O") (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные, а также фосфотиоатные ("P=S") и дифосфотиоатные ("HS-P=S") связи. Иллюстративные не содержащие фосфор межнуклеозидные связывающие группы включают без ограничения метилениметилиминогруппу (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодиэфирную, тионокарбаматную (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксановую (-O-SiH₂-O-) и N,N'-диметилгидразиновую (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃-) группы. Модифицированные межнуклеозидные связи, в отличие от встречающихся в природе фосфатных связей, можно использовать для изменения, как правило, увеличения, устойчивости олигонуклеотида к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно получать в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Иллюстративные хиральные межнуклеозидные связи включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Специалистам в данной области хорошо известны способы получения фосфорсодержащих и не содержащих

фосфор межнуклеозидных связей.

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи расположены в виде мотива, содержащего гэта. В таких вариантах осуществления межнуклеозидные связи в каждой из двух фланговых областей отличаются от межнуклеозидных связей в области гэта. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи во флангах являются фосфодизэфирными, а межнуклеозидные связи в гэта являются фосфотиоатными. Нуклеозидный мотив выбирают независимо, так что такие олигонуклеотиды, имеющие мотив из межнуклеозидных связей, содержащий гэта, могут иметь или не иметь нуклеозидный мотив, содержащий гэта, и если они действительно имеют нуклеозидный мотив, содержащий гэта, то длина флангов и гэта может быть или не быть одинаковой.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область, имеющую чередующийся мотив из межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область с однородно модифицированными межнуклеозидными связями. В определенных подобных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область, имеющую однородные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет однородные фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь

олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

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

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

В определенных вариантах осуществления желательно упорядочить количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей и фосфодиэфирных межнуклеозидных связей для сохранения устойчивости к действию нуклеаз. В определенных вариантах

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

3. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды могут иметь мотив, например, характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления характерный участок или мотив определяют модифицированные, немодифицированные и модифицированные разными способами сахарные компоненты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления каждый характерный участок из сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей является независимым от других. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его мотива из сахаров,

мотива из нуклеиновых оснований и/или мотива из межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив из нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

а. Некоторые мотивы из сахаров

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

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

В определенных вариантах осуществления фланги гэммера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэммера содержат 2-5

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

В определенных вариантах осуществления гп гпмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гп гпмера содержит 7-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гп гпмера содержит 8-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гп гпмера содержит 10 нуклеозидов. В определенном варианте осуществления каждый нуклеозид гпа гпмера является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет полностью модифицированный мотив из сахаров, при этом каждый нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид области содержит модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный компонент, и такой участок называется в данном документе однородно модифицированным мотивом из сахаров. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид является однородно модифицированным олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2'-модификацию.

b. Некоторые мотивы из нуклеиновых оснований

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

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

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

5-пропинпиримидина.

с. Некоторые мотивы из межнуклеозидных связей

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

4. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном

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

В данном документе, если в описании олигонуклеотида ничего не говорится относительно одного или нескольких параметров, то такой параметр не ограничен. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид, описываемый только как имеющий гэммерный мотив из сахаров без дополнительного описания, может иметь любую длину, любой мотив из межнуклеозидных связей и любой мотив из нуклеиновых оснований. Если не указано иное, все модификации являются независимыми от последовательности нуклеиновых оснований.

Некоторые конъюгированные соединения

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

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

(mRNA). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными смысловому транскрипту.

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

А. Некоторые конъюгированные группы

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

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

группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. Конъюгированные компоненты

Конъюгированные компоненты включают без ограничения интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы (например, GalNAc), витаминные компоненты, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, полиэфиры, холестерин, тиохолестерин, компоненты, представляющие собой холевую кислоту, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

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

2. Конъюгирующие линкеры

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

В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амина, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, амина-, оксо-, амидной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и амидной групп. В определенных вариантах осуществления

конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере один фосфоросодержащий компонент. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

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

Примеры конъюгирующих линкеров включают без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (АНЕХ или АНА). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, amino, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды являются модифицированными нуклеозидами. В определенных

вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, желательно, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от соединения после того, как оно достигнет ткани-мишени. Соответственно, линкерные нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

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

вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы конъюгированная группа отщеплялась от олигонуклеотида. Например, при определенных обстоятельствах соединения, содержащие конкретный конъюгируемый компонент, лучше поглощаются клетками конкретного типа, однако после поглощения соединения желательно, чтобы конъюгированная группа расщеплялась с высвобождением неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, некоторые конъюгаты могут содержать один или несколько расщепляемых компонентов, как правило, в составе конъюгирующего линкера. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит группу атомов, имеющую одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется внутри клеточного или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

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

В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит один или несколько линкерных нуклеозидов или состоит из них. В определенных подобных вариантах осуществления один или несколько линкерных нуклеозидов

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

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Соединения, описанные в данном документе, можно смешивать с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или подлежащей введению дозы.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений или их соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят из него. В определенных подобных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный физиологический раствор и одно или несколько соединений. В определенных вариантах осуществления такая фармацевтическая композиция состоит из стерильного физиологического раствора и одного или нескольких соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный физиологический раствор представляет собой физиологический раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду

фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильного PBS. В определенных вариантах осуществления стерильный PBS представляет собой PBS фармацевтической степени чистоты. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или подлежащей введению дозы.

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

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

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

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

Некоторые отобранные соединения

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

В моделях переносимости на грызунах *in vivo* измеряли значения массы тела и массы органов, маркеры функции печени (такие как аланинтрансаминаза, аспартаттрансаминаза и билирубин), гематологические маркеры (такие как НСТ, число лейкоцитов, число тромбоцитов, число RBC, MCH и MCHC) и маркеры функции почек (такие как BUN и креатинин). В модели на мышах, трансгенных по hAPOL1, измеряли снижение содержания mRNA hAPOL1 *in vivo*.

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

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

переносимыми.

ПРИМЕРЫ

В приведенных ниже примерах описан способ скрининга для выявления лидерных соединений, нацеленных на APO1. Например, для ION 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190 и 972163 в результате показали высокую активность и переносимость. ION 972190 продемонстрировал высокую активность и переносимость.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

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

Соответственно, предложенные здесь последовательности нуклеиновых кислот, в том числе без ограничения приведенные в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию из природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая без ограничения такие нуклеиновые кислоты с модифицированными нуклеиновыми основаниями. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований "ATCGATCG", охватывает любые олигонуклеотиды, имеющие такую последовательность нуклеиновых оснований, независимо от того, являются ли они модифицированными или немодифицированными, в том числе без ограничения такие соединения, которые содержат основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность "AUCGAUCG", и соединения, имеющие несколько оснований ДНК и несколько оснований РНК, такие как "AUCGATCG", а также соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие

как "AT^mCGAUCG", где ^mC указывает на цитозиновое основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

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

Соединения, описанные в данном документе, включают вариации, в которых один или несколько атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения согласно данному документу, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием каждого из атомов водорода ¹H. Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно данному документу, включают без ограничения: ²H или ³H вместо ¹H, ¹³C или ¹⁴C вместо ¹²C, ¹⁵N вместо ¹⁴N, ¹⁷O или ¹⁸O вместо ¹⁶O, а также ³³S, ³⁴S, ³⁵S или ³⁶S вместо ³²S.

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

Пример 1. Антисмысловое подавление APOL1 человека в клетках A431

Разработаны антисмысловые олигонуклеотиды с различными химическими

мотивами, нацеленные на нуклеиновую кислоту APOL1, и исследованы их эффекты в отношении mRNA APOL1 in vitro.

sEt-гэпмеры 3-10-3

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

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

Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки A431 при плотности 10000 клеток на лунку трансфицировали путем свободного поглощения с помощью 4000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека RTS35962 (прямая последовательность GCTACTCCTGCTGACTGATAATG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 10; обратная последовательность AAGGTTGTCCAGAGCTTTACG, обозначенная в

данном документе как SEQ ID NO: 11; последовательность зонда TGCCCAGGAATGAGGCAGATGAG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12) применяли для измерения уровней mRNA. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток. Олигонуклеотиды, перечисленные в таблице 28, подвергали скринингу в дальнейших экспериментах.

Таблица 1

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | 83 | 13 |
| 903425 | 23 | 38 | 516 | 531 | AAGATATAC CGAGGAA | 24 | 14 |
| 903457 | 124 | 139 | 617 | 632 | TCCCCTGGCA GAGACT | 54 | 15 |
| 903489 | 250 | 265 | 4543 | 4558 | TCGCTCCAGC TTCTC | 55 | 16 |
| 903521 | 302 | 317 | 4777 | 4792 | TТАCTTTGAG GATCTC | 48 | 17 |
| 903617 | 559 | 574 | 12650 | 12665 | ACTGCTGGCC TTTATC | 76 | 18 |
| 903649 | 628 | 643 | 12719 | 12734 | GGAGCCTTCT TATGTT | 8 | 19 |
| 903681 | 669 | 684 | 12760 | 12775 | GGTGCCTTTG TGGACC | 0 | 20 |
| 903713 | 740 | 755 | 12831 | 12846 | AGACCCATG CCGACGA | 30 | 21 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|----|
| 903745 | 810 | 825 | 12901 | 12916 | AGCGGCTGT GATTCCC | 46 | 22 |
| 903777 | 849 | 864 | 12940 | 12955 | CTTCCGTAG TCCATG | 17 | 23 |
| 903809 | 930 | 945 | 13021 | 13036 | ACCCAAAAA CTCCCTC | 82 | 24 |
| 903841 | 1007 | 1022 | 13098 | 13113 | GCACGGATG TCCTTCC | 57 | 25 |
| 903873 | 1083 | 1098 | 13174 | 13189 | GATTGGCTCA GTGACC | 59 | 26 |
| 903905 | 1126 | 1141 | 13217 | 13232 | TGGGTTCATT AACCTT | 3 | 27 |
| 903937 | 1211 | 1226 | 13302 | 13317 | ACGAGGTAG ACTACAT | 76 | 28 |
| 903969 | 1344 | 1359 | 13435 | 13450 | TTCTTGGTCC GCCTGC | 84 | 29 |
| 904001 | 1719 | 1734 | 13810 | 13825 | AATGTTTGCA TTTGGG | 98 | 30 |
| 904033 | 1798 | 1813 | 13889 | 13904 | GTGCTCAGCT ATGGAA | 90 | 31 |
| 904065 | 1925 | 1940 | 14016 | 14031 | TAGTCTAAAG TAAACT | 26 | 32 |
| 904097 | 2283 | 2298 | 14374 | 14389 | GCTGGTTCCT TCAAGC | 25 | 33 |
| 904129 | 2412 | 2427 | 14503 | 14518 | CATTCTTCGG AGGACA | 78 | 34 |
| 904161 | 2510 | 2525 | 14601 | 14616 | TCAGGAAGC CGCTGCC | 58 | 35 |
| 904193 | 2599 | 2614 | 14690 | 14705 | ACCTGCCCTT CAGTGT | 52 | 36 |
| 904225 | 2723 | 2738 | 14814 | 14829 | CTGTTTACTT ACCGGG | 83 | 37 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|----|
| 904257 | 2804 | 2819 | 14895 | 14910 | TCAATCCTGG GCGGCG | 85 | 38 |
| 904321 | N/A | N/A | 1373 | 1388 | CATGATTGCA AAGCTG | 89 | 39 |
| 904353 | N/A | N/A | 836 | 851 | GCTTTGTGAA CCCATC | 58 | 40 |
| 904385 | N/A | N/A | 2479 | 2494 | CAAGCCCAG TCCAATT | 23 | 41 |
| 904417 | N/A | N/A | 2988 | 3003 | GATGTTTGTC TTCTGG | 88 | 42 |
| 904449 | N/A | N/A | 4339 | 4354 | GCCAGTGTGT ATTGCA | 40 | 43 |
| 904481 | N/A | N/A | 4711 | 4726 | ACAAATTGTG GGATCA | 0 | 44 |
| 904513 | N/A | N/A | 5057 | 5072 | CTAGGTGCCA GGGTAG | 47 | 45 |
| 904545 | N/A | N/A | 5114 | 5129 | CCCCCCCCC GCTGAT | 9 | 46 |
| 904577 | N/A | N/A | 5292 | 5307 | GGGCCACTC AGAGCAA | 0 | 47 |
| 904609 | N/A | N/A | 5357 | 5372 | GTGGCAAAG GACAGAC | 72 | 48 |
| 904641 | N/A | N/A | 5489 | 5504 | CCCTATTGTG TGGCAG | 66 | 49 |
| 904673 | N/A | N/A | 5681 | 5696 | TTTTTCTTTG ACCGGG | 74 | 50 |
| 904705 | N/A | N/A | 5765 | 5780 | CGAAGCCTCC TCCAGT | 65 | 51 |
| 904737 | N/A | N/A | 5806 | 5821 | CACCCGATA AACCTTG | 67 | 52 |
| 904769 | N/A | N/A | 5861 | 5876 | AGGCAGTTTT GTAAGT | 76 | 53 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|----|
| 904801 | N/A | N/A | 5932 | 5947 | ATTCGGAGA CCTCCCT | 5 | 54 |
| 904833 | N/A | N/A | 5964 | 5979 | CCTGGGCAA GGCTAAG | 35 | 55 |
| 904865 | N/A | N/A | 6137 | 6152 | TTACTCCACA CCTTAA | 39 | 56 |
| 904897 | N/A | N/A | 6205 | 6220 | TTTGGTACAA AACTGC | 71 | 57 |
| 904929 | N/A | N/A | 6260 | 6275 | TGTCTCACTA AACCCC | 69 | 58 |
| 904961 | N/A | N/A | 6328 | 6343 | GACCAGTGA GATCCAA | 85 | 59 |
| 904993 | N/A | N/A | 6401 | 6416 | ACCACCTGTA GGGACA | 50 | 60 |
| 905025 | N/A | N/A | 6541 | 6556 | GGGTACTTCT GTTAGA | 82 | 61 |
| 905057 | N/A | N/A | 6599 | 6614 | CAGCTGTAAC CCCCTG | 44 | 62 |
| 905089 | N/A | N/A | 6647 | 6662 | CAGCCCTGA AACATTC | 13 | 63 |
| 905121 | N/A | N/A | 6793 | 6808 | GCGATTGTCT TGTTTT | 93 | 64 |
| 905153 | N/A | N/A | 6878 | 6893 | GCCGTGGCA ACTCTGT | 0 | 65 |
| 905185 | N/A | N/A | 6994 | 7009 | GGGTCGGCT GAGTGCT | 61 | 66 |
| 905217 | N/A | N/A | 7156 | 7171 | ACCTCCATGT TGCCTC | 42 | 67 |
| 905249 | N/A | N/A | 7243 | 7258 | GCTGGTCTTG GGCACT | 34 | 68 |
| 905281 | N/A | N/A | 7338 | 7353 | CTTATAGCTT ACCTGT | 27 | 69 |

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

Таблица 2

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | 85 | 13 |
| 903424 | 22 | 37 | 515 | 530 | AGATATACC GAGGAAT | 3 | 84 |
| 903456 | 79 | 94 | 572 | 587 | GGATCCCAC CTCCAGT | 9 | 85 |
| 903488 | 227 | 242 | 4520 | 4535 | ACTCCCACA CCAAGGA | 27 | 86 |
| 903520 | 301 | 316 | 4776 | 4791 | TACTTTGAGG ATCTCC | 65 | 87 |
| 903616 | 558 | 573 | 12649 | 12664 | CTGCTGGCCT TTATCG | 0 | 88 |
| 903648 | 627 | 642 | 12718 | 12733 | GAGCCTTCTT ATGTTA | 27 | 89 |
| 903680 | 668 | 683 | 12759 | 12774 | GTGCCTTTGT GGACCT | 24 | 90 |
| 903712 | 739 | 754 | 12830 | 12845 | GACCCATGC CGACGAG | 46 | 91 |
| 903744 | 809 | 824 | 12900 | 12915 | GCGGCTGTG ATTCCCA | 0 | 92 |
| 903776 | 848 | 863 | 12939 | 12954 | TTCCGTAGT CCATGG | 20 | 93 |
| 903808 | 914 | 929 | 13005 | 13020 | ACCTCCTTCA ATTTGT | 61 | 94 |
| 903840 | 1006 | 1021 | 13097 | 13112 | CACGGATGT CCTTCCC | 69 | 95 |
| 903872 | 1082 | 1097 | 13173 | 13188 | ATTGGCTCA | 88 | 96 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|----|-----|
| | | | | | GTGACCC | | |
| 903904 | 1125 | 1140 | 13216 | 13231 | GGG TTCATTA ACCCTC | 22 | 97 |
| 903936 | 1210 | 1225 | 13301 | 13316 | CGAGGTAGA CTACATC | 63 | 98 |
| 903968 | 1343 | 1358 | 13434 | 13449 | TCTTGGTCCG CCTGCA | 66 | 99 |
| 904000 | 1717 | 1732 | 13808 | 13823 | TGTTTGCATT TGGGTC | 99 | 100 |
| 904032 | 1797 | 1812 | 13888 | 13903 | TGCTCAGCTA TGGAAA | 77 | 101 |
| 904064 | 1924 | 1939 | 14015 | 14030 | AGTCTAAAG TAAACTG | 18 | 102 |
| 904096 | 2282 | 2297 | 14373 | 14388 | CTGGTTCCTT CAAGCC | 77 | 103 |
| 904128 | 2411 | 2426 | 14502 | 14517 | ATTCTTCGGA GGACAT | 71 | 104 |
| 904160 | 2508 | 2523 | 14599 | 14614 | AGGAAGCCG CTGCCTG | 0 | 105 |
| 904192 | 2596 | 2611 | 14687 | 14702 | TGCCCTTCAG TGTTCA | 47 | 106 |
| 904224 | 2722 | 2737 | 14813 | 14828 | TGTTTACTTA CCGGGT | 91 | 107 |
| 904256 | 2803 | 2818 | 14894 | 14909 | CAATCCTGG GCGGCGA | 79 | 108 |
| 904320 | N/A | N/A | 1372 | 1387 | ATGATTGCA AAGCTGG | 75 | 109 |
| 904352 | N/A | N/A | 828 | 843 | AACCCATCT GAGCTGT | 34 | 110 |
| 904384 | N/A | N/A | 2476 | 2491 | GCCCAGTCC AATTGTG | 14 | 111 |
| 904416 | N/A | N/A | 2970 | 2985 | ACTCCATGC | 71 | 112 |

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

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

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

Таблица 3

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAA GCAGCATT | 81 | 13 |
| 903428 | 26 | 41 | 519 | 534 | CCCAAGAT ATACCGAG | 24 | 154 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|----|-----|
| 903460 | 130 | 145 | 623 | 638 | GAATCTTCC CCTGGCA | 55 | 155 |
| 903492 | 255 | 270 | N/A | N/A | CACCCTCGC TCCAGCT | 44 | 156 |
| 903524 | 322 | 337 | 4797 | 4812 | CAGCCCAGT CACCGAG | 14 | 157 |
| 903620 | 562 | 577 | 12653 | 12668 | TGTA CTGCT GGCCTTT | 68 | 158 |
| 903652 | 631 | 646 | 12722 | 12737 | CACGGAGC CTTCTTAT | 31 | 159 |
| 903684 | 672 | 687 | 12763 | 12778 | GGTGGTGCC TTTGTGG | 0 | 160 |
| 903716 | 743 | 758 | 12834 | 12849 | GCCAGACC CATGCCGA | 39 | 161 |
| 903748 | 813 | 828 | 12904 | 12919 | CAAAGCGG CTGTGATT | 21 | 162 |
| 903780 | 852 | 867 | 12943 | 12958 | CTTCTTTCC GTAGTCC | 32 | 163 |
| 903812 | 936 | 951 | 13027 | 13042 | GTTCTCACC CAAAAAC | 20 | 164 |
| 903844 | 1011 | 1026 | 13102 | 13117 | GAGGGCAC GGATGTCC | 39 | 165 |
| 903876 | 1086 | 1101 | 13177 | 13192 | TGAGATTGG CTCAGTG | 64 | 166 |
| 903908 | 1129 | 1144 | 13220 | 13235 | TGCTGGGTT CATTAAC | 6 | 167 |
| 903940 | 1231 | 1246 | 13322 | 13337 | GTAAGTGCT TTGATTC | 93 | 168 |
| 903972 | 1347 | 1362 | 13438 | 13453 | CAGTTCTTG GTCCGCC | 79 | 169 |
| 904004 | 1743 | 1758 | 13834 | 13849 | TCACCCTCT TTATCCC | 76 | 170 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904036 | 1801 | 1816 | 13892 | 13907 | GCTGTGCTC AGCTATG | 35 | 171 |
| 904068 | 1929 | 1944 | 14020 | 14035 | TCTTTAGTC TAAAGTA | 0 | 172 |
| 904100 | 2336 | 2351 | 14427 | 14442 | TAACTCTTG GGCTTTC | 73 | 173 |
| 904132 | 2415 | 2430 | 14506 | 14521 | CTTCATTCT TCGGAGG | 34 | 174 |
| 904164 | 2513 | 2528 | 14604 | 14619 | TCATCAGGA AGCCGCT | 73 | 175 |
| 904196 | 2613 | 2628 | 14704 | 14719 | GGCCATGG CCCACCAC | 0 | 176 |
| 904228 | 2766 | 2781 | 14857 | 14872 | AGCTTCCTC CCAATGC | 24 | 177 |
| 904260 | 2807 | 2822 | 14898 | 14913 | AGGTCAATC CTGGGCG | 58 | 178 |
| 904324 | N/A | N/A | 1376 | 1391 | TCTCATGAT TGCAAAG | 69 | 179 |
| 904356 | N/A | N/A | 871 | 886 | GTCTCAGCA GTCAAAA | 62 | 180 |
| 904388 | N/A | N/A | 2518 | 2533 | TTGGTTCCT AGAAGAA | 36 | 181 |
| 904420 | N/A | N/A | 3414 | 3429 | ACTGAGGG TATATGAA | 82 | 182 |
| 904452 | N/A | N/A | 4361 | 4376 | GTGTGATAA CTAGCTG | 86 | 183 |
| 904484 | N/A | N/A | 4738 | 4753 | TTTTGTTGC ACCCTTG | 83 | 184 |
| 904516 | N/A | N/A | 5065 | 5080 | GTCATTTGC TAGGTGC | 90 | 185 |
| 904548 | N/A | N/A | 5173 | 5188 | TGGTCAACC TCCTCTC | 0 | 186 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904580 | N/A | N/A | 5305 | 5320 | ATACATTCC CACAGGG | 22 | 187 |
| 904612 | N/A | N/A | 5393 | 5408 | AGGGAGGT AAGGAGCG | 26 | 188 |
| 904644 | N/A | N/A | 5492 | 5507 | AGGCCCTAT TGTGTGG | 0 | 189 |
| 904676 | N/A | N/A | 5694 | 5709 | ATTGGGCCT CAGATT | 57 | 190 |
| 904708 | N/A | N/A | 5768 | 5783 | GCACGAAG CCTCCTCC | 60 | 191 |
| 904740 | N/A | N/A | 5809 | 5824 | ATTCACCCG ATAAACC | 47 | 192 |
| 904772 | N/A | N/A | 5870 | 5885 | AACCCAAA CAGGCAGT | 69 | 193 |
| 904804 | N/A | N/A | 5935 | 5950 | TGTATTCCG AGACCTC | 47 | 194 |
| 904836 | N/A | N/A | 5967 | 5982 | AAACCTGG GCAAGGCT | 23 | 195 |
| 904868 | N/A | N/A | 6141 | 6156 | ATGCTTACT CCACACC | 75 | 196 |
| 904900 | N/A | N/A | 6211 | 6226 | CCCATGTTT GGTACAA | 54 | 197 |
| 904932 | N/A | N/A | 6263 | 6278 | CCTTGTCTC ACTAAAC | 73 | 198 |
| 904964 | N/A | N/A | 6332 | 6347 | CTAAGACC AGTGAGAT | 58 | 199 |
| 904996 | N/A | N/A | 6404 | 6419 | GAAACCAC CTGTAGGG | 53 | 200 |
| 905028 | N/A | N/A | 6544 | 6559 | GATGGGTA CTTCTGTT | 88 | 201 |
| 905060 | N/A | N/A | 6605 | 6620 | TTAGAACA GCTGTAAC | 50 | 202 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|-----|
| 905092 | N/A | N/A | 6684 | 6699 | GGGCTGGT GGATATAA | 0 | 203 |
| 905124 | N/A | N/A | 6796 | 6811 | CGAGCGATT GTCTTGT | 76 | 204 |
| 905156 | N/A | N/A | 6881 | 6896 | GTTGCCGTG GCAACTC | 21 | 205 |
| 905188 | N/A | N/A | 7039 | 7054 | GAGTTTTTC CTCAGTC | 49 | 206 |
| 905220 | N/A | N/A | 7161 | 7176 | GAGGCACC TCCATGTT | 41 | 207 |
| 905252 | N/A | N/A | 7260 | 7275 | CAAAGGAG ATTCCTCC | 35 | 208 |
| 905284 | N/A | N/A | 7342 | 7357 | CTCCCTTAT AGCTTAC | 62 | 209 |
| 905316 | N/A | N/A | 7477 | 7492 | CGAGAGTC ACCGCCCA | 72 | 210 |
| 905348 | N/A | N/A | 7845 | 7860 | TTCTTGCCG TGCACAC | 10 | 211 |
| 905380 | N/A | N/A | 7943 | 7958 | CGTGTGGTT TGCAGGG | 72 | 212 |
| 905412 | N/A | N/A | 8008 | 8023 | TAGGTCTAC AAAGAAC | 71 | 213 |
| 905444 | N/A | N/A | 8090 | 8105 | TGGA CTGCT CCCTGTA | 13 | 214 |
| 905476 | N/A | N/A | 8177 | 8192 | AGATGTGTT TAGGCAT | 96 | 215 |
| 905508 | N/A | N/A | 8330 | 8345 | CATCATTGG GTTATGA | 37 | 216 |
| 905540 | N/A | N/A | 8388 | 8403 | CACATGCCT GTTGGGT | 48 | 217 |
| 905572 | N/A | N/A | 8466 | 8481 | TTTTCAGCT CAGCACC | 49 | 218 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905604 | N/A | N/A | 8633 | 8648 | AGACTCCA ACCCTTTT | 53 | 219 |
| 905636 | N/A | N/A | 8746 | 8761 | TAATTCTAT TAGAGGG | 83 | 220 |
| 905668 | N/A | N/A | 8833 | 8848 | TGAAGCTTT AAACTCA | 18 | 221 |
| 905700 | N/A | N/A | 8895 | 8910 | GACTTGTTT TATGGAG | 87 | 222 |
| 905732 | N/A | N/A | 8962 | 8977 | GGAGTGCA TAACAGCC | 0 | 223 |

Таблица 4

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 85 | 13 |
| 903429 | 27 | 42 | 520 | 535 | CCCCAAGATATA CCGA | 0 | 224 |
| 903461 | 131 | 146 | 624 | 639 | GGAATCTTCCCC TGGC | 51 | 225 |
| 903493 | 256 | 271 | N/A | N/A | GCACCCTCGCTC CAGC | 24 | 226 |
| 903525 | 323 | 338 | 4798 | 4813 | GCAGCCCAGTCA CCGA | 0 | 227 |
| 903621 | 563 | 578 | 12654 | 12669 | CTGTA CTGCTGG CCTT | 87 | 228 |
| 903653 | 632 | 647 | 12723 | 12738 | GCACGGAGCCTT CTTA | 33 | 229 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903685 | 673 | 688 | 12764 | 12779 | TGGTGGTGCCTT TGTG | 0 | 230 |
| 903717 | 744 | 759 | 12835 | 12850 | TGCCAGACCCAT GCCG | 48 | 231 |
| 903749 | 817 | 832 | 12908 | 12923 | CGGTCAAAGCGG CTGT | 71 | 232 |
| 903781 | 853 | 868 | 12944 | 12959 | ACTTCTTTCCGT AGTC | 6 | 233 |
| 903813 | 940 | 955 | 13031 | 13046 | ATATGTTCTCAC CCAA | 77 | 234 |
| 903845 | 1012 | 1027 | 13103 | 13118 | TGAGGGCACGGA TGTC | 67 | 235 |
| 903877 | 1090 | 1105 | 13181 | 13196 | CAGCTGAGATTG GCTC | 19 | 236 |
| 903909 | 1130 | 1145 | 13221 | 13236 | ATGCTGGGTTCA TTAA | 28 | 237 |
| 903941 | 1233 | 1248 | 13324 | 13339 | ATGTAAGTGCTT TGAT | 74 | 238 |
| 903973 | 1348 | 1363 | 13439 | 13454 | ACAGTTCTTGGT CCGC | 92 | 239 |
| 904005 | 1744 | 1759 | 13835 | 13850 | CTCACCTCTTT ATCC | 50 | 240 |
| 904037 | 1827 | 1842 | 13918 | 13933 | CTGCCATCTGCA TTAA | 54 | 241 |
| 904069 | 1942 | 1957 | 14033 | 14048 | CCCCCAATATA TTCT | 67 | 242 |
| 904101 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTCTT GGGC | 90 | 243 |
| 904133 | 2416 | 2431 | 14507 | 14522 | ACTTCATTCTTC GGAG | 27 | 244 |
| 904165 | 2514 | 2529 | 14605 | 14620 | ATCATCAGGAAG CCGC | 92 | 245 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|----|-----|
| 904197 | 2614 | 2629 | 14705 | 14720 | TGGCCATGGCCC ACCA | 10 | 246 |
| 904229 | 2767 | 2782 | 14858 | 14873 | GAGCTTCCTCCC AATG | 0 | 247 |
| 904261 | 2839 | 2854 | 14930 | 14945 | ATGAGTAGGTGA GTTT | 84 | 248 |
| 904325 | N/A | N/A | 1378 | 1393 | AATCTCATGATT GCAA | 70 | 249 |
| 904357 | N/A | N/A | 872 | 887 | TGTCTCAGCAGT CAAA | 69 | 250 |
| 904389 | N/A | N/A | 2519 | 2534 | TTTGGTTCCTAG AAGA | 25 | 251 |
| 904421 | N/A | N/A | 3417 | 3432 | ACAACCTGAGGGT ATAT | 80 | 252 |
| 904453 | N/A | N/A | 4366 | 4381 | AGCATGTGTGAT AACT | 88 | 253 |
| 904485 | N/A | N/A | 4818 | 4833 | TACCTGGGTCCA TGGT | 6 | 254 |
| 904517 | N/A | N/A | 5067 | 5082 | GAGTCATTTGCT AGGT | 90 | 255 |
| 904549 | N/A | N/A | 5175 | 5190 | GCTGGTCAACCT CCTC | 40 | 256 |
| 904581 | N/A | N/A | 5306 | 5321 | GATACATTCCCA CAGG | 60 | 257 |
| 904613 | N/A | N/A | 5394 | 5409 | AAGGGAGGTAA GGAGC | 15 | 258 |
| 904645 | N/A | N/A | 5493 | 5508 | GAGGCCCTATTG TGTG | 13 | 259 |
| 904677 | N/A | N/A | 5695 | 5710 | TATTGGGCCTCA GATT | 17 | 260 |
| 904709 | N/A | N/A | 5769 | 5784 | AGCACGAAGCCT CCTC | 60 | 261 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904741 | N/A | N/A | 5813 | 5828 | TCATATTCACCC GATA | 76 | 262 |
| 904773 | N/A | N/A | 5872 | 5887 | TAAACCCAAACA GGCA | 76 | 263 |
| 904805 | N/A | N/A | 5936 | 5951 | CTGTATTCGGAG ACCT | 54 | 264 |
| 904837 | N/A | N/A | 5970 | 5985 | CAAAAACCTGGG CAAG | 56 | 265 |
| 904869 | N/A | N/A | 6142 | 6157 | TATGCTTACTCC ACAC | 57 | 266 |
| 904901 | N/A | N/A | 6213 | 6228 | TGCCCATGTTTG GTAC | 7 | 267 |
| 904933 | N/A | N/A | 6265 | 6280 | CTCCTTGTCTCA CTAA | 50 | 268 |
| 904965 | N/A | N/A | 6333 | 6348 | GCTAAGACCAGT GAGA | 67 | 269 |
| 904997 | N/A | N/A | 6405 | 6420 | TGAAACCACCTG TAGG | 38 | 270 |
| 905029 | N/A | N/A | 6545 | 6560 | AGATGGGTACTT CTGT | 89 | 271 |
| 905061 | N/A | N/A | 6607 | 6622 | CTTTAGAACAGC TGTA | 57 | 272 |
| 905093 | N/A | N/A | 6698 | 6713 | TTCTTGATGTGG TGGG | 92 | 273 |
| 905125 | N/A | N/A | 6797 | 6812 | GCGAGCGATTGT CTTG | 59 | 274 |
| 905157 | N/A | N/A | 6882 | 6897 | GGTTGCCGTGGC AACT | 0 | 275 |
| 905189 | N/A | N/A | 7043 | 7058 | GGGAGAGTTTTT CCTC | 14 | 276 |
| 905221 | N/A | N/A | 7162 | 7177 | TGAGGCACCTCC ATGT | 0 | 277 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905253 | N/A | N/A | 7261 | 7276 | GCAAAGGAGATT CCTC | 61 | 278 |
| 905285 | N/A | N/A | 7343 | 7358 | TCTCCCTTATAG CTTA | 71 | 279 |
| 905317 | N/A | N/A | 7478 | 7493 | GCGAGAGTCACC GCCC | 0 | 280 |
| 905349 | N/A | N/A | 7846 | 7861 | TTTCTTGCCGTG CACA | 17 | 281 |
| 905381 | N/A | N/A | 7957 | 7972 | AGCTGCCACCAA AACG | 25 | 282 |
| 905413 | N/A | N/A | 8009 | 8024 | GTAGGTCTACAA AGAA | 79 | 283 |
| 905445 | N/A | N/A | 8091 | 8106 | CTGGACTGCTCC CTGT | 20 | 284 |
| 905477 | N/A | N/A | 8178 | 8193 | CAGATGTGTTTA GGCA | 97 | 285 |
| 905509 | N/A | N/A | 8331 | 8346 | ACATCATTGGGT TATG | 82 | 286 |
| 905541 | N/A | N/A | 8389 | 8404 | CCACATGCCTGT TGGG | 1 | 287 |
| 905573 | N/A | N/A | 8472 | 8487 | GAATCCTTTTCA GCTC | 63 | 288 |
| 905605 | N/A | N/A | 8634 | 8649 | CAGACTCCAACC CTTT | 49 | 289 |
| 905637 | N/A | N/A | 8747 | 8762 | CTAATTCTATTA GAGG | 35 | 290 |
| 905669 | N/A | N/A | 8835 | 8850 | GCTGAAGCTTTA AACT | 7 | 291 |
| 905701 | N/A | N/A | 8899 | 8914 | GTGGGACTTGTT TTAT | 72 | 292 |
| 905733 | N/A | N/A | 8963 | 8978 | GGGAGTGCATAA CAGC | 30 | 293 |

Таблица 5

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 85 | 13 |
| 903430 | 28 | 43 | 521 | 536 | TCCCAAGATAT ACCG | 0 | 294 |
| 903462 | 132 | 147 | 625 | 640 | AGGAATCTTCCC CTGG | 0 | 295 |
| 903494 | 257 | 272 | N/A | N/A | TGCACCCTCGCT CCAG | 6 | 296 |
| 903526 | 324 | 339 | 4799 | 4814 | AGCAGCCCAGTC ACCG | 0 | 297 |
| 903622 | 564 | 579 | 12655 | 12670 | TCTGTA CTGCTG GCCT | 46 | 298 |
| 903654 | 633 | 648 | 12724 | 12739 | GGCACGGAGCCT TCTT | 13 | 299 |
| 903686 | 674 | 689 | 12765 | 12780 | ATGGTGGTGCCT TTGT | 0 | 300 |
| 903718 | 745 | 760 | 12836 | 12851 | GTGCCAGACCCA TGCC | 32 | 301 |
| 903750 | 818 | 833 | 12909 | 12924 | CCGGTCAAAGCG GCTG | 0 | 302 |
| 903782 | 854 | 869 | 12945 | 12960 | CACTTCTTTCCG TAGT | 0 | 303 |
| 903814 | 941 | 956 | 13032 | 13047 | GATATGTTCTCA CCCA | 94 | 304 |
| 903846 | 1013 | 1028 | 13104 | 13119 | CTGAGGGCACGG | 65 | 305 |

| | | | | | ATGT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903878 | 1091 | 1106 | 13182 | 13197 | TCAGCTGAGATT GGCT | 0 | 306 |
| 903910 | 1131 | 1146 | 13222 | 13237 | GATGCTGGGTTC ATTA | 0 | 307 |
| 903942 | 1235 | 1250 | 13326 | 13341 | TCATGTAAGTGC TTTG | 85 | 308 |
| 903974 | 1349 | 1364 | 13440 | 13455 | CACAGTTCTTGG TCCG | 89 | 309 |
| 904006 | 1747 | 1762 | 13838 | 13853 | TACCTCACCTC TTTA | 66 | 310 |
| 904038 | 1828 | 1843 | 13919 | 13934 | ACTGCCATCTGC ATTA | 0 | 311 |
| 904070 | 1943 | 1958 | 14034 | 14049 | GCCCCCAATAT ATTC | 29 | 312 |
| 904102 | 2341 | 2356 | 14432 | 14447 | TGTTCTAACTCT TGGG | 90 | 313 |
| 904134 | 2417 | 2432 | 14508 | 14523 | GACTTCATTCTT CGGA | 85 | 314 |
| 904166 | 2515 | 2530 | 14606 | 14621 | CATCATCAGGAA GCCG | 88 | 315 |
| 904198 | 2615 | 2630 | 14706 | 14721 | ATGGCCATGGCC CACC | 0 | 316 |
| 904230 | 2768 | 2783 | 14859 | 14874 | TGAGCTTCCTCC CAAT | 35 | 317 |
| 904262 | 2840 | 2855 | 14931 | 14946 | GATGAGTAGGTG AGTT | 82 | 318 |
| 904326 | N/A | N/A | 1379 | 1394 | GAATCTCATGAT TGCA | 68 | 319 |
| 904358 | N/A | N/A | 919 | 934 | AGATGGGCACCC CCAA | 3 | 320 |
| 904390 | N/A | N/A | 2533 | 2548 | TTCCGGGAAGTG | 27 | 321 |

| | | | | | ACTT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904422 | N/A | N/A | 3539 | 3554 | AACACCAATTAG TACA | 64 | 322 |
| 904454 | N/A | N/A | 4384 | 4399 | CAATGACCAGGG CCTG | 30 | 323 |
| 904486 | N/A | N/A | 4822 | 4837 | AGCCTACCTGGG TCCA | 0 | 324 |
| 904518 | N/A | N/A | 5068 | 5083 | TGAGTCATTTGC TAGG | 48 | 325 |
| 904550 | N/A | N/A | 5194 | 5209 | GAGGTGACAGGT CGGG | 33 | 326 |
| 904582 | N/A | N/A | 5307 | 5322 | CGATACATTCCC ACAG | 29 | 327 |
| 904614 | N/A | N/A | 5406 | 5421 | ATGGTACAGGAG AAGG | 89 | 328 |
| 904646 | N/A | N/A | 5494 | 5509 | GGAGGCCCTATT GTGT | 10 | 329 |
| 904678 | N/A | N/A | 5696 | 5711 | CTATTGGGCCTC AGAT | 49 | 330 |
| 904710 | N/A | N/A | 5771 | 5786 | ATAGCACGAAGC CTCC | 72 | 331 |
| 904742 | N/A | N/A | 5814 | 5829 | TTCATATTCACC CGAT | 66 | 332 |
| 904774 | N/A | N/A | 5873 | 5888 | GTAAACCCAAAC AGGC | 71 | 333 |
| 904806 | N/A | N/A | 5937 | 5952 | CCTGTATTCGGA GACC | 66 | 334 |
| 904838 | N/A | N/A | 5972 | 5987 | ATCAAAAACCTG GGCA | 75 | 335 |
| 904870 | N/A | N/A | 6143 | 6158 | TTATGCTTACTC CACA | 71 | 336 |
| 904902 | N/A | N/A | 6214 | 6229 | ATGCCCATGTTT | 0 | 337 |

| | | | | | GGTA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904934 | N/A | N/A | 6266 | 6281 | CCTCCTTGTCTC ACTA | 0 | 338 |
| 904966 | N/A | N/A | 6334 | 6349 | AGCTAAGACCAG TGAG | 21 | 339 |
| 904998 | N/A | N/A | 6406 | 6421 | CTGAAACCACCT GTAG | 47 | 340 |
| 905030 | N/A | N/A | 6546 | 6561 | CAGATGGGTACT TCTG | 41 | 341 |
| 905062 | N/A | N/A | 6609 | 6624 | GCCTTTAGAACA GCTG | 23 | 342 |
| 905094 | N/A | N/A | 6700 | 6715 | ATTTCTTGATGT GGTG | 98 | 343 |
| 905126 | N/A | N/A | 6798 | 6813 | GGCGAGCGATTG TCTT | 84 | 344 |
| 905158 | N/A | N/A | 6883 | 6898 | TGGTTGCCGTGG CAAC | 0 | 345 |
| 905190 | N/A | N/A | 7059 | 7074 | ATCATCTTGTTTT GGG | 80 | 346 |
| 905222 | N/A | N/A | 7163 | 7178 | TTGAGGCACCTC CATG | 0 | 347 |
| 905254 | N/A | N/A | 7263 | 7278 | ATGCAAAGGAG ATTCC | 28 | 348 |
| 905286 | N/A | N/A | 7344 | 7359 | TTCTCCCTTATA GCTT | 33 | 349 |
| 905318 | N/A | N/A | 7479 | 7494 | AGCGAGAGTCAC CGCC | 4 | 350 |
| 905350 | N/A | N/A | 7847 | 7862 | GTTTCTTGCCGT GCAC | 22 | 351 |
| 905382 | N/A | N/A | 7960 | 7975 | GTCAGCTGCCAC CAAA | 76 | 352 |
| 905414 | N/A | N/A | 8010 | 8025 | GGTAGGTCTACA | 78 | 353 |

| | | | | | AAGA | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|-----|
| 905446 | N/A | N/A | 8095 | 8110 | GAGGCTGGACTG CTCC | 0 | 354 |
| 905478 | N/A | N/A | 8179 | 8194 | CCAGATGTGTTT AGGC | 87 | 355 |
| 905510 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTTGGG TTAT | 92 | 356 |
| 905542 | N/A | N/A | 8390 | 8405 | GCCACATGCCTG TTGG | 0 | 357 |
| 905574 | N/A | N/A | 8481 | 8496 | GAGAGGAATGA ATCCT | 37 | 358 |
| 905606 | N/A | N/A | 8644 | 8659 | GAGTCCTCCCCA GACT | 0 | 359 |
| 905638 | N/A | N/A | 8750 | 8765 | GCTCTAATTCTA TTAG | 0 | 360 |
| 905670 | N/A | N/A | 8836 | 8851 | TGCTGAAGCTTT AAAC | 13 | 361 |
| 905702 | N/A | N/A | 8900 | 8915 | TGTGGGACTTGT TTTA | 64 | 362 |
| 905734 | N/A | N/A | 8965 | 8980 | GTGGGAGTGCAT AACA | 0 | 363 |

Таблица 6

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подавл ения | SE Q ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 80 | 13 |
| 903431 | 29 | 44 | 522 | 537 | GTCCCCAAGATA | 2 | 364 |

| | | | | | TACC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903463 | 135 | 150 | 628 | 643 | CCAAGGAATCTT CCCC | 53 | 365 |
| 903495 | 258 | 273 | N/A | N/A | TTGCACCCTCGC TCCA | 25 | 366 |
| 903527 | 329 | 344 | 4804 | 4819 | GTGCCAGCAGCC CAGT | 0 | 367 |
| 903623 | 565 | 580 | 12656 | 12671 | TTCTGTAAGTCT GGCC | 15 | 368 |
| 903655 | 634 | 649 | 12725 | 12740 | GGGCACGGAGC CTTCT | 0 | 369 |
| 903687 | 675 | 690 | 12766 | 12781 | GATGGTGGTGCC TTTG | 0 | 370 |
| 903719 | 746 | 761 | 12837 | 12852 | GGTGCCAGACCC ATGC | 0 | 371 |
| 903751 | 819 | 834 | 12910 | 12925 | CCCGGTCAAAGC GGCT | 0 | 372 |
| 903783 | 855 | 870 | 12946 | 12961 | CCACTTCTTTCC GTAG | 51 | 373 |
| 903815 | 946 | 961 | 13037 | 13052 | AGTTGGATATGT TCTC | 81 | 374 |
| 903847 | 1014 | 1029 | 13105 | 13120 | TCTGAGGGCACG GATG | 24 | 375 |
| 903879 | 1092 | 1107 | 13183 | 13198 | TTCAGCTGAGAT TGCC | 49 | 376 |
| 903911 | 1132 | 1147 | 13223 | 13238 | GGATGCTGGGTT CATT | 41 | 377 |
| 903943 | 1236 | 1251 | 13327 | 13342 | CTCATGTAAGTG CTTT | 81 | 378 |
| 903975 | 1351 | 1366 | 13442 | 13457 | GTCACAGTTCTT GGTC | 54 | 379 |
| 904007 | 1748 | 1763 | 13839 | 13854 | TTACCTCACCT | 64 | 380 |

| | | | | | CTTT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904039 | 1829 | 1844 | 13920 | 13935 | CACTGCCATCTG CATT | 57 | 381 |
| 904071 | 1944 | 1959 | 14035 | 14050 | GGCCCCCAATA TATT | 0 | 382 |
| 904103 | 2342 | 2357 | 14433 | 14448 | CTGTTCTAACTC TTGG | 93 | 383 |
| 904135 | 2418 | 2433 | 14509 | 14524 | AGACTTCATTCT TCGG | 69 | 384 |
| 904167 | 2516 | 2531 | 14607 | 14622 | CCATCATCAGGA AGCC | 87 | 385 |
| 904199 | 2620 | 2635 | 14711 | 14726 | GGACCATGGCCA TGCC | 0 | 386 |
| 904231 | 2772 | 2787 | 14863 | 14878 | GATCTGAGCTTC CTCC | 44 | 387 |
| 904263 | 2841 | 2856 | 14932 | 14947 | TGATGAGTAGGT GAGT | 81 | 388 |
| 904327 | N/A | N/A | 1380 | 1395 | TGAATCTCATGA TTGC | 75 | 389 |
| 904359 | N/A | N/A | 1002 | 1017 | GTGTGGCCTGGC CATA | 0 | 390 |
| 904391 | N/A | N/A | 2544 | 2559 | CGGTTGGTCAAT TCCG | 0 | 391 |
| 904423 | N/A | N/A | 3741 | 3756 | CAGAGGCTATCA ACAA | 90 | 392 |
| 904455 | N/A | N/A | 4391 | 4406 | GTTCTGACAATG ACCA | 50 | 393 |
| 904487 | N/A | N/A | 4830 | 4845 | AGGAGGTGAGC CTACC | 0 | 394 |
| 904519 | N/A | N/A | 5069 | 5084 | TTGAGTCATTTG CTAG | 47 | 395 |
| 904551 | N/A | N/A | 5196 | 5211 | GGGAGGTGACA | 36 | 396 |

| | | | | | GGTCG | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|-----|
| 904583 | N/A | N/A | 5309 | 5324 | CCCGATACATTC CCAC | 50 | 397 |
| 904615 | N/A | N/A | 5407 | 5422 | CATGGTACAGGA GAAG | 32 | 398 |
| 904647 | N/A | N/A | 5495 | 5510 | GGGAGGCCCTAT TGTG | 14 | 399 |
| 904679 | N/A | N/A | 5697 | 5712 | TCTATTGGGCCT CAGA | 15 | 400 |
| 904711 | N/A | N/A | 5772 | 5787 | CATAGCACGAA GCCTC | 70 | 401 |
| 904743 | N/A | N/A | 5815 | 5830 | TTTCATATTCAC CCGA | 87 | 402 |
| 904775 | N/A | N/A | 5874 | 5889 | GGTAAACCCAA ACAGG | 54 | 403 |
| 904807 | N/A | N/A | 5938 | 5953 | ACCTGTATTTCGG AGAC | 58 | 404 |
| 904839 | N/A | N/A | 5974 | 5989 | GCATCAAAAACC TGGG | 52 | 405 |
| 904871 | N/A | N/A | 6144 | 6159 | CTTATGCTTACT CCAC | 85 | 406 |
| 904903 | N/A | N/A | 6215 | 6230 | TATGCCCATGTT TGGT | 51 | 407 |
| 904935 | N/A | N/A | 6268 | 6283 | ACCCTCCTTGTC TCAC | 37 | 408 |
| 904967 | N/A | N/A | 6335 | 6350 | CAGCTAAGACCA GTGA | 65 | 409 |
| 904999 | N/A | N/A | 6407 | 6422 | GCTGAAACCACC TGTA | 66 | 410 |
| 905031 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGGTAC TTCT | 89 | 411 |
| 905063 | N/A | N/A | 6610 | 6625 | GGCCTTTAGAAC | 0 | 412 |

| | | | | | AGCT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTGAT GTGG | 98 | 413 |
| 905127 | N/A | N/A | 6799 | 6814 | GGGCGAGCGATT GTCT | 16 | 414 |
| 905159 | N/A | N/A | 6884 | 6899 | TTGGTTGCCGTG GCAA | 6 | 415 |
| 905191 | N/A | N/A | 7060 | 7075 | GATCATCTTGTT TTGG | 51 | 416 |
| 905223 | N/A | N/A | 7164 | 7179 | CTTGAGGCACCT CCAT | 35 | 417 |
| 905255 | N/A | N/A | 7264 | 7279 | CATGCAAAGGA GATTC | 0 | 418 |
| 905287 | N/A | N/A | 7345 | 7360 | ATTCTCCCTTAT AGCT | 15 | 419 |
| 905319 | N/A | N/A | 7480 | 7495 | CAGCGAGAGTC ACCGC | 0 | 420 |
| 905351 | N/A | N/A | 7848 | 7863 | TGTTTCTTGCCG TGCA | 34 | 421 |
| 905383 | N/A | N/A | 7963 | 7978 | GAAGTCAGCTGC CACC | 87 | 422 |
| 905415 | N/A | N/A | 8011 | 8026 | TGGTAGGTCTAC AAAG | 76 | 423 |
| 905447 | N/A | N/A | 8109 | 8124 | GACCATTCCCAG CAGA | 65 | 424 |
| 905479 | N/A | N/A | 8180 | 8195 | TCCAGATGTGTT TAGG | 83 | 425 |
| 905511 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATTGG GTTA | 85 | 426 |
| 905543 | N/A | N/A | 8404 | 8419 | GATCACTTCCAT CTGC | 0 | 427 |
| 905575 | N/A | N/A | 8492 | 8507 | ATGGTGCTTTGG | 5 | 428 |

| | | | | | AGAG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905607 | N/A | N/A | 8649 | 8664 | CAAGAGAGTCCT CCCC | 57 | 429 |
| 905639 | N/A | N/A | 8751 | 8766 | GGCTCTAATTCT ATTA | 0 | 430 |
| 905671 | N/A | N/A | 8862 | 8877 | GGAATTGTGTGC CCCC | 43 | 431 |
| 905703 | N/A | N/A | 8902 | 8917 | GATGTGGGACTT GTTT | 82 | 432 |
| 905735 | N/A | N/A | 8966 | 8981 | TGTGGGAGTGCA TAAC | 0 | 433 |

Таблица 7

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подавл ения | SE Q ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 86 | 13 |
| 903432 | 30 | 45 | 523 | 538 | AGTCCCCAAGAT ATAC | 0 | 434 |
| 903464 | 142 | 157 | N/A | N/A | GCCTCCTCCAAG GAAT | 9 | 435 |
| 903496 | 259 | 274 | N/A | N/A | GTTGCACCCTCG CTCC | 13 | 436 |
| 903528 | 331 | 346 | 4806 | 4821 | TGGTGCCAGCAG CCCA | 0 | 437 |
| 903624 | 566 | 581 | 12657 | 12672 | TTTCTGTACTGC TGCC | 64 | 438 |
| 903656 | 635 | 650 | 12726 | 12741 | AGGGCACGGAG | 0 | 439 |

| | | | | | CCTTC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903688 | 676 | 691 | 12767 | 12782 | CGATGGTGGTGC CTTT | 0 | 440 |
| 903720 | 747 | 762 | 12838 | 12853 | GGGTGCCAGACC CATG | 5 | 441 |
| 903752 | 820 | 835 | 12911 | 12926 | TCCCGGTCAAAG CGGC | 0 | 442 |
| 903784 | 856 | 871 | 12947 | 12962 | ACCACTTCTTTC CGTA | 23 | 443 |
| 903816 | 947 | 962 | 13038 | 13053 | AAGTTGGATATG TTCT | 74 | 444 |
| 903848 | 1015 | 1030 | 13106 | 13121 | GTCTGAGGGCAC GGAT | 37 | 445 |
| 903880 | 1093 | 1108 | 13184 | 13199 | TTTCAGCTGAGA TTGG | 56 | 446 |
| 903912 | 1133 | 1148 | 13224 | 13239 | AGGATGCTGGGT TCAT | 66 | 447 |
| 903944 | 1237 | 1252 | 13328 | 13343 | CCTCATGTAAGT GCTT | 70 | 448 |
| 903976 | 1353 | 1368 | 13444 | 13459 | TGGTCACAGTTC TTGG | 89 | 449 |
| 904008 | 1751 | 1766 | 13842 | 13857 | ACTTTACCTCAC CCTC | 80 | 450 |
| 904040 | 1830 | 1845 | 13921 | 13936 | GCACTGCCATCT GCAT | 23 | 451 |
| 904072 | 1945 | 1960 | 14036 | 14051 | CGGCCCCCAAT ATAT | 0 | 452 |
| 904104 | 2343 | 2358 | 14434 | 14449 | ACTGTTCTAACT CTTG | 90 | 453 |
| 904136 | 2419 | 2434 | 14510 | 14525 | AAGACTTCATTC TTCG | 23 | 454 |
| 904168 | 2517 | 2532 | 14608 | 14623 | ACCATCATCAGG | 82 | 455 |

| | | | | | AAGC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904200 | 2621 | 2636 | 14712 | 14727 | GGGACCATGGCC ATGG | 74 | 456 |
| 904232 | 2773 | 2788 | 14864 | 14879 | AGATCTGAGCTT CCTC | 9 | 457 |
| 904264 | 2842 | 2857 | 14933 | 14948 | TTGATGAGTAGG TGAG | 93 | 458 |
| 904328 | N/A | N/A | 1381 | 1396 | TTGAATCTCATG ATTG | 48 | 459 |
| 904360 | N/A | N/A | 1049 | 1064 | TGTTGCCCCCAT TGGG | 3 | 460 |
| 904392 | N/A | N/A | 2549 | 2564 | TCTGCCGGTTGG TCAA | 18 | 461 |
| 904424 | N/A | N/A | 3753 | 3768 | GAATGAGCAGG TCAGA | 95 | 462 |
| 904456 | N/A | N/A | 4392 | 4407 | GGTTCTGACAAT GACC | 37 | 463 |
| 904488 | N/A | N/A | 4831 | 4846 | GAGGAGGTGAG CCTAC | 35 | 464 |
| 904520 | N/A | N/A | 5070 | 5085 | CTTGAGTCATTT GCTA | 63 | 465 |
| 904552 | N/A | N/A | 5197 | 5212 | CGGGAGGTGAC AGGTC | 41 | 466 |
| 904584 | N/A | N/A | 5310 | 5325 | GCCCGATACATT CCCA | 16 | 467 |
| 904616 | N/A | N/A | 5409 | 5424 | CTCATGGTACAG GAGA | 56 | 468 |
| 904648 | N/A | N/A | 5496 | 5511 | AGGGAGGCCCT ATTGT | 14 | 469 |
| 904680 | N/A | N/A | 5698 | 5713 | TTCTATTGGGCC TCAG | 90 | 470 |
| 904712 | N/A | N/A | 5773 | 5788 | CCATAGCACGAA | 72 | 471 |

| | | | | | GCCT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904744 | N/A | N/A | 5816 | 5831 | GTTTCATATTCA CCCG | 95 | 472 |
| 904776 | N/A | N/A | 5875 | 5890 | AGGTAAACCCA AACAG | 59 | 473 |
| 904808 | N/A | N/A | 5939 | 5954 | CACCTGTATTCG GAGA | 16 | 474 |
| 904840 | N/A | N/A | 5975 | 5990 | AGCATCAAAAA CCTGG | 88 | 475 |
| 904872 | N/A | N/A | 6145 | 6160 | CCTTATGCTTAC TCCA | 92 | 476 |
| 904904 | N/A | N/A | 6216 | 6231 | GTATGCCCATGT TTGG | 34 | 477 |
| 904936 | N/A | N/A | 6269 | 6284 | TACCCTCCTTGT CTCA | 54 | 478 |
| 904968 | N/A | N/A | 6336 | 6351 | TCAGCTAAGACC AGTG | 89 | 479 |
| 905000 | N/A | N/A | 6409 | 6424 | TTGCTGAAACCA CCTG | 74 | 480 |
| 905032 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGGGTA CTTC | 94 | 481 |
| 905064 | N/A | N/A | 6611 | 6626 | AGGCCTTTAGAA CAGC | 26 | 482 |
| 905096 | N/A | N/A | 6714 | 6729 | CACTAAATCTGT GTAT | 8 | 483 |
| 905128 | N/A | N/A | 6800 | 6815 | TGGGCGAGCGAT TGTC | 87 | 484 |
| 905160 | N/A | N/A | 6885 | 6900 | CTTGGTTGCCGT GGCA | 27 | 485 |
| 905192 | N/A | N/A | 7076 | 7091 | CTGTTATTAAAC CACA | 67 | 486 |
| 905224 | N/A | N/A | 7165 | 7180 | CCTTGAGGCACC | 35 | 487 |

| | | | | | TCCA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905256 | N/A | N/A | 7265 | 7280 | CCATGCAAAGG AGATT | 68 | 488 |
| 905288 | N/A | N/A | 7346 | 7361 | CATTCTCCCTTA TAGC | 42 | 489 |
| 905320 | N/A | N/A | 7481 | 7496 | ACAGCGAGAGT CACCG | 78 | 490 |
| 905352 | N/A | N/A | 7849 | 7864 | TTGTTTCTTGCC GTGC | 57 | 491 |
| 905384 | N/A | N/A | 7964 | 7979 | TGAAGTCAGCTG CCAC | 79 | 492 |
| 905416 | N/A | N/A | 8012 | 8027 | ATGGTAGGTCTA CAAA | 64 | 493 |
| 905448 | N/A | N/A | 8115 | 8130 | ATTCCTGACCAT TCCC | 75 | 494 |
| 905480 | N/A | N/A | 8181 | 8196 | ATCCAGATGTGT TTAG | 86 | 495 |
| 905512 | N/A | N/A | 8334 | 8349 | AACACATCATTG GGTT | 27 | 496 |
| 905544 | N/A | N/A | 8405 | 8420 | TGATCACTTCCA TCTG | 0 | 497 |
| 905576 | N/A | N/A | 8493 | 8508 | CATGGTGCTTTG GAGA | 40 | 498 |
| 905608 | N/A | N/A | 8659 | 8674 | CATAAGCCAGCA AGAG | 40 | 499 |
| 905640 | N/A | N/A | 8752 | 8767 | GGGCTCTAATTC TATT | 0 | 500 |
| 905672 | N/A | N/A | 8863 | 8878 | GGGAATTGTGTG CCCC | 24 | 501 |
| 905704 | N/A | N/A | 8903 | 8918 | TGATGTGGGACT TGTT | 92 | 502 |
| 905736 | N/A | N/A | 8967 | 8982 | GTGTGGGAGTGC | 0 | 503 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|------|--|--|
| | | | | | АТАА | | |
|--|--|--|--|--|------|--|--|

Таблица 8

Подавление mRNA APOL1 с помощью сЕt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 80 | 13 |
| 903433 | 31 | 46 | 524 | 539 | CAGTCCCAAGA TATA | 24 | 504 |
| 903465 | 144 | 159 | N/A | N/A | GGGCCTCCTCCA AGGA | 0 | 505 |
| 903497 | 260 | 275 | N/A | N/A | TGTTGCACCCTC GCTC | 42 | 506 |
| 903529 | 332 | 347 | 4807 | 4822 | ATGGTGCCAGCA GCCC | 0 | 507 |
| 903625 | 567 | 582 | 12658 | 12673 | GTTTCTGTA CTG CTGG | 72 | 508 |
| 903657 | 636 | 651 | 12727 | 12742 | AAGGGCACGGA GCCTT | 61 | 509 |
| 903689 | 677 | 692 | 12768 | 12783 | GCGATGGTGGTG CCTT | 32 | 510 |
| 903721 | 748 | 763 | 12839 | 12854 | AGGGTGCCAGAC CCAT | 0 | 511 |
| 903753 | 821 | 836 | 12912 | 12927 | ATCCCGGTCAAA GCGG | 0 | 512 |
| 903785 | 857 | 872 | 12948 | 12963 | CACCACTTCTTT CCGT | 22 | 513 |
| 903817 | 949 | 964 | 13040 | 13055 | GAAAGTTGGATA | 83 | 514 |

| | | | | | TGTT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903849 | 1016 | 1031 | 13107 | 13122 | CGTCTGAGGGCA CGGA | 15 | 515 |
| 903881 | 1094 | 1109 | 13185 | 13200 | CTTTCAGCTGAG ATTG | 57 | 516 |
| 903913 | 1134 | 1149 | 13225 | 13240 | CAGGATGCTGGG TTCA | 76 | 517 |
| 903945 | 1238 | 1253 | 13329 | 13344 | CCCTCATGTAAG TGCT | 67 | 518 |
| 903977 | 1354 | 1369 | 13445 | 13460 | GTGGTCACAGTT CTTG | 0 | 519 |
| 904009 | 1752 | 1767 | 13843 | 13858 | AACTTTACCTCA CCCT | 87 | 520 |
| 904041 | 1838 | 1853 | 13929 | 13944 | TCCTTGCTGCAC TGCC | 94 | 521 |
| 904073 | 1946 | 1961 | 14037 | 14052 | CCGGCCCCCAA TATA | 3 | 522 |
| 904105 | 2345 | 2360 | 14436 | 14451 | CAACTGTTCTAA CTCT | 74 | 523 |
| 904137 | 2482 | 2497 | 14573 | 14588 | GCCCCCAGGAGG ACAA | 5 | 524 |
| 904169 | 2518 | 2533 | 14609 | 14624 | GACCATCATCAG GAAG | 79 | 525 |
| 904201 | 2672 | 2687 | 14763 | 14778 | CACATACTCTCT GGGA | 47 | 526 |
| 904233 | 2774 | 2789 | 14865 | 14880 | GAGATCTGAGCT TCCT | 88 | 527 |
| 904265 | 2843 | 2858 | 14934 | 14949 | CTTGATGAGTAG GTGA | 78 | 528 |
| 904361 | N/A | N/A | 1052 | 1067 | TTCTGTTGCCCC CATT | 68 | 529 |
| 904393 | N/A | N/A | 2558 | 2573 | CTGGGCGAGTCT | 0 | 530 |

| | | | | | GCCG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904425 | N/A | N/A | 3756 | 3771 | GTAGAATGAGCA GGTC | 97 | 531 |
| 904457 | N/A | N/A | 4426 | 4441 | AGAGTCTATACA CAGA | 75 | 532 |
| 904489 | N/A | N/A | 4851 | 4866 | GAGTAGGAACC AGCAG | 84 | 533 |
| 904521 | N/A | N/A | 5071 | 5086 | ACTTGAGTCATT TGCT | 85 | 534 |
| 904553 | N/A | N/A | 5198 | 5213 | GCGGGAGGTGA CAGGT | 33 | 535 |
| 904585 | N/A | N/A | 5311 | 5326 | GGCCCGATACAT TCCC | 0 | 536 |
| 904617 | N/A | N/A | 5410 | 5425 | TCTCATGGTACA GGAG | 75 | 537 |
| 904649 | N/A | N/A | 5497 | 5512 | TAGGGAGGCCCT ATTG | 14 | 538 |
| 904681 | N/A | N/A | 5699 | 5714 | ATTCTATTGGGC CTCA | 89 | 539 |
| 904713 | N/A | N/A | 5775 | 5790 | CACCATAGCACG AAGC | 90 | 540 |
| 904745 | N/A | N/A | 5817 | 5832 | AGTTTCATATTC ACCC | 95 | 541 |
| 904777 | N/A | N/A | 5877 | 5892 | CAAGGTAAACCC AAAC | 30 | 542 |
| 904809 | N/A | N/A | 5940 | 5955 | TCACCTGTATTC GGAG | 32 | 543 |
| 904841 | N/A | N/A | 6017 | 6032 | CTAAAAGCTGAT TTGC | 52 | 544 |
| 904873 | N/A | N/A | 6146 | 6161 | TCCTTATGCTTA CTCC | 93 | 545 |
| 904905 | N/A | N/A | 6219 | 6234 | CATGTATGCCCA | 61 | 546 |

| | | | | | TGTT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904937 | N/A | N/A | 6270 | 6285 | ATACCCTCCTTG TCTC | 39 | 547 |
| 904969 | N/A | N/A | 6337 | 6352 | TTCAGCTAAGAC CAGT | 89 | 548 |
| 905001 | N/A | N/A | 6410 | 6425 | GTTGCTGAAACC ACCT | 64 | 549 |
| 905033 | N/A | N/A | 6549 | 6564 | TATCAGATGGGT ACTT | 66 | 550 |
| 905065 | N/A | N/A | 6612 | 6627 | GAGGCCTTTAGA ACAG | 0 | 551 |
| 905097 | N/A | N/A | 6715 | 6730 | GCACTAAATCTG TGTA | 24 | 552 |
| 905129 | N/A | N/A | 6801 | 6816 | CTGGGCGAGCGA TTGT | 61 | 553 |
| 905161 | N/A | N/A | 6886 | 6901 | ACTTGTTGCCG TGCC | 27 | 554 |
| 905193 | N/A | N/A | 7077 | 7092 | CCTGTTATTTAA CCAC | 81 | 555 |
| 905225 | N/A | N/A | 7166 | 7181 | TCCTTGAGGCAC CTCC | 32 | 556 |
| 905257 | N/A | N/A | 7266 | 7281 | ACCATGCAAAGG AGAT | 30 | 557 |
| 905289 | N/A | N/A | 7347 | 7362 | GCATTCTCCCTT ATAG | 75 | 558 |
| 905321 | N/A | N/A | 7482 | 7497 | GACAGCGAGAG TCACC | 29 | 559 |
| 905353 | N/A | N/A | 7850 | 7865 | ATTGTTTCTTGC CGTG | 55 | 560 |
| 905385 | N/A | N/A | 7967 | 7982 | TCCTGAAGTCAG CTGC | 56 | 561 |
| 905417 | N/A | N/A | 8013 | 8028 | AATGGTAGGTCT | 85 | 562 |

| | | | | | ACAA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905449 | N/A | N/A | 8116 | 8131 | TATTCCTGACCA TTCC | 77 | 563 |
| 905481 | N/A | N/A | 8182 | 8197 | AATCCAGATGTG TTTA | 81 | 564 |
| 905513 | N/A | N/A | 8336 | 8351 | TCAACACATCAT TGGG | 88 | 565 |
| 905545 | N/A | N/A | 8406 | 8421 | GTGATCACTTCC ATCT | 84 | 566 |
| 905577 | N/A | N/A | 8494 | 8509 | CCATGGTGCTTT GGAG | 4 | 567 |
| 905609 | N/A | N/A | 8660 | 8675 | CCATAAGCCAGC AAGA | 53 | 568 |
| 905641 | N/A | N/A | 8753 | 8768 | AGGGCTCTAATT CTAT | 0 | 569 |
| 905673 | N/A | N/A | 8864 | 8879 | AGGGAATTGTGT GCCC | 11 | 570 |
| 905705 | N/A | N/A | 8904 | 8919 | GTGATGTGGGAC TTGT | 80 | 571 |
| 905737 | N/A | N/A | 8968 | 8983 | AGTGTGGGAGTG CATA | 0 | 572 |

Таблица 9

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подавл ения | SE Q ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 83 | 13 |
| 903434 | 32 | 47 | 525 | 540 | CCAGTCCCCAAG | 31 | 573 |

| | | | | | ATAT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903466 | 152 | 167 | 2362 | 2377 | TCGCTGCAGGGC CTCC | 26 | 574 |
| 903498 | 261 | 276 | N/A | N/A | TTGTTGCACCCT CGCT | 61 | 575 |
| 903530 | 343 | 358 | N/A | N/A | TCTCTGGGTCCA TGGT | 0 | 576 |
| 903626 | 568 | 583 | 12659 | 12674 | AGTTTCTGTACT GCTG | 58 | 577 |
| 903658 | 637 | 652 | 12728 | 12743 | CAAGGGCACGG AGCCT | 1 | 578 |
| 903690 | 678 | 693 | 12769 | 12784 | GGCGATGGTGGT GCCT | 17 | 579 |
| 903722 | 756 | 771 | 12847 | 12862 | CTCTGTGAAGGG TGCC | 39 | 580 |
| 903754 | 822 | 837 | 12913 | 12928 | AATCCCGGTCAA AGCG | 21 | 581 |
| 903786 | 858 | 873 | 12949 | 12964 | CCACCACTTCTT TCCG | 48 | 582 |
| 903818 | 966 | 981 | 13057 | 13072 | ATTGCCAGCTAA GGAA | 51 | 583 |
| 903850 | 1030 | 1045 | 13121 | 13136 | GATTGGCTCTGG CTCG | 56 | 584 |
| 903882 | 1095 | 1110 | 13186 | 13201 | GCTTTCAGCTGA GATT | 6 | 585 |
| 903914 | 1152 | 1167 | 13243 | 13258 | GACTCCTCTGCT CATT | 84 | 586 |
| 903946 | 1239 | 1254 | 13330 | 13345 | CCCCTCATGTAA GTGC | 43 | 587 |
| 903978 | 1359 | 1374 | 13450 | 13465 | GCCCTGTGGTCA CAGT | 31 | 588 |
| 904010 | 1753 | 1768 | 13844 | 13859 | AAACTTTACCTC | 71 | 589 |

| | | | | | ACCC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904042 | 1840 | 1855 | 13931 | 13946 | TCTCCTTGCTGC ACTG | 92 | 590 |
| 904074 | 1947 | 1962 | 14038 | 14053 | CCCGGCCCCCA ATAT | 0 | 591 |
| 904106 | 2346 | 2361 | 14437 | 14452 | CCAAGTGTCTA ACTC | 89 | 592 |
| 904138 | 2484 | 2499 | 14575 | 14590 | ATGCCCCAGGA GGAC | 29 | 593 |
| 904170 | 2522 | 2537 | 14613 | 14628 | CAATGACCATCA TCAG | 45 | 594 |
| 904202 | 2673 | 2688 | 14764 | 14779 | TCACATACTCTC TGGG | 79 | 595 |
| 904234 | 2775 | 2790 | 14866 | 14881 | AGAGATCTGAGC TTCC | 74 | 596 |
| 904266 | 2844 | 2859 | 14935 | 14950 | GCTTGATGAGTA GGTG | 54 | 597 |
| 904298 | N/A | N/A | 2349 | 2364 | TCCTCCTTGAGC AGGA | 29 | 598 |
| 904362 | N/A | N/A | 1077 | 1092 | TGAACTCCTTGT ACCT | 51 | 599 |
| 904394 | N/A | N/A | 2565 | 2580 | GTCCTCCCTGGG CGAG | 33 | 600 |
| 904426 | N/A | N/A | 3793 | 3808 | CCACATTTGAGA TTAT | 88 | 601 |
| 904458 | N/A | N/A | 4457 | 4472 | CGGGCAGCCATC TGAT | 0 | 602 |
| 904490 | N/A | N/A | 4870 | 4885 | CACCCTCCATTC TAAG | 0 | 603 |
| 904522 | N/A | N/A | 5072 | 5087 | CACTTGAGTCAT TTGC | 84 | 604 |
| 904554 | N/A | N/A | 5199 | 5214 | AGCGGGAGGTG | 34 | 605 |

| | | | | | ACAGG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904586 | N/A | N/A | 5312 | 5327 | AGGCCCGATACA TTCC | 26 | 606 |
| 904618 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGTAC AGGA | 65 | 607 |
| 904650 | N/A | N/A | 5498 | 5513 | TTAGGGAGGCCC TATT | 6 | 608 |
| 904682 | N/A | N/A | 5700 | 5715 | AATTCTATTGGG CCTC | 64 | 609 |
| 904714 | N/A | N/A | 5776 | 5791 | TCACCATAGCAC GAAG | 86 | 610 |
| 904746 | N/A | N/A | 5819 | 5834 | GCAGTTTCATAT TCAC | 96 | 611 |
| 904778 | N/A | N/A | 5887 | 5902 | GATTTTCCAACA AGGT | 84 | 612 |
| 904810 | N/A | N/A | 5941 | 5956 | CTCACCTGTATT CGGA | 27 | 613 |
| 904842 | N/A | N/A | 6020 | 6035 | GCACTAAAAGCT GATT | 70 | 614 |
| 904874 | N/A | N/A | 6150 | 6165 | GAAATCCTTATG CTTA | 69 | 615 |
| 904906 | N/A | N/A | 6220 | 6235 | CCATGTATGCCC ATGT | 79 | 616 |
| 904938 | N/A | N/A | 6271 | 6286 | CATACCCTCCTT GTCT | 21 | 617 |
| 904970 | N/A | N/A | 6339 | 6354 | AATTCAGCTAAG ACCA | 77 | 618 |
| 905002 | N/A | N/A | 6411 | 6426 | AGTTGCTGAAAC CACC | 68 | 619 |
| 905034 | N/A | N/A | 6550 | 6565 | ATATCAGATGGG TACT | 74 | 620 |
| 905066 | N/A | N/A | 6613 | 6628 | CGAGGCCTTTAG | 19 | 621 |

| | | | | | AACA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905098 | N/A | N/A | 6716 | 6731 | GGCACTAAATCT GTGT | 0 | 622 |
| 905130 | N/A | N/A | 6802 | 6817 | GCTGGGCGAGCG ATTG | 39 | 623 |
| 905162 | N/A | N/A | 6887 | 6902 | GACTTGGTTGCC GTGG | 79 | 624 |
| 905194 | N/A | N/A | 7078 | 7093 | GCCTGTTATTAA ACCA | 52 | 625 |
| 905226 | N/A | N/A | 7167 | 7182 | ATCCTTGAGGCA CCTC | 64 | 626 |
| 905258 | N/A | N/A | 7268 | 7283 | CTACCATGCAAA GGAG | 38 | 627 |
| 905290 | N/A | N/A | 7348 | 7363 | TGCATTCTCCCT TATA | 19 | 628 |
| 905322 | N/A | N/A | 7483 | 7498 | AGACAGCGAGA GTCAC | 1 | 629 |
| 905354 | N/A | N/A | 7851 | 7866 | AATTGTTTCTTG CCGT | 41 | 630 |
| 905386 | N/A | N/A | 7973 | 7988 | GATTACTCCTGA AGTC | 53 | 631 |
| 905418 | N/A | N/A | 8015 | 8030 | ATAATGGTAGGT CTAC | 87 | 632 |
| 905450 | N/A | N/A | 8117 | 8132 | ATATTCCTGACC ATTC | 72 | 633 |
| 905482 | N/A | N/A | 8183 | 8198 | GAATCCAGATGT GTTT | 80 | 634 |
| 905514 | N/A | N/A | 8337 | 8352 | ATCAACACATCA TTGG | 62 | 635 |
| 905546 | N/A | N/A | 8407 | 8422 | AGTGATCACTTC CATC | 0 | 636 |
| 905578 | N/A | N/A | 8495 | 8510 | GCCATGGTGCTT | 0 | 637 |

| | | | | | TGGA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905610 | N/A | N/A | 8663 | 8678 | CTTCCATAAGCC AGCA | 48 | 638 |
| 905642 | N/A | N/A | 8754 | 8769 | TAGGGCTCTAAT TCTA | 32 | 639 |
| 905674 | N/A | N/A | 8865 | 8880 | GAGGGAATTGTG TGCC | 58 | 640 |
| 905706 | N/A | N/A | 8905 | 8920 | TGTGATGTGGGA CTTG | 82 | 641 |
| 905738 | N/A | N/A | 8969 | 8984 | AAGTGTGGGAGT GCAT | 0 | 642 |

Таблица 10

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подавл ения | SE Q ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 84 | 13 |
| 903435 | 39 | 54 | 532 | 547 | AGGTCCTCCAGT CCCC | 0 | 643 |
| 903467 | 153 | 168 | 2363 | 2378 | GTCGCTGCAGGG CCTC | 4 | 644 |
| 903499 | 262 | 277 | N/A | N/A | TTTGTTGCACCC TCGC | 91 | 645 |
| 903531 | 345 | 360 | N/A | N/A | GCTCTCTGGGTC CATG | 8 | 646 |
| 903627 | 569 | 584 | 12660 | 12675 | CAGTTTCTGTAC TGCT | 14 | 647 |
| 903659 | 638 | 653 | 12729 | 12744 | GCAAGGGCACG | 0 | 648 |

| | | | | | GAGCC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903691 | 679 | 694 | 12770 | 12785 | TGGCGATGGTGG TGCC | 0 | 649 |
| 903723 | 757 | 772 | 12848 | 12863 | CCTCTGTGAAGG GTGC | 24 | 650 |
| 903755 | 823 | 838 | 12914 | 12929 | TAATCCCGGTCA AAGC | 18 | 651 |
| 903787 | 861 | 876 | 12952 | 12967 | TGTCACCACTT CTTT | 49 | 652 |
| 903819 | 967 | 982 | 13058 | 13073 | TATTGCCAGCTA AGGA | 33 | 653 |
| 903851 | 1031 | 1046 | 13122 | 13137 | AGATTGGCTCTG GCTC | 87 | 654 |
| 903883 | 1096 | 1111 | 13187 | 13202 | CGCTTTCAGCTG AGAT | 0 | 655 |
| 903915 | 1156 | 1171 | 13247 | 13262 | GCTTGACTCCTC TGCT | 6 | 656 |
| 903947 | 1240 | 1255 | 13331 | 13346 | CCCCCTCATGTA AGTG | 25 | 657 |
| 903979 | 1380 | 1395 | 13471 | 13486 | ATCTCTCCTGGT GGCT | 82 | 658 |
| 904011 | 1754 | 1769 | 13845 | 13860 | TAAACTTTACCT CACC | 65 | 659 |
| 904043 | 1841 | 1856 | 13932 | 13947 | TTCTCCTTGCTG CACT | 89 | 660 |
| 904075 | 1948 | 1963 | 14039 | 14054 | ACCCGGCCCCCC AATA | 13 | 661 |
| 904107 | 2347 | 2362 | 14438 | 14453 | TCCAAGTGTCT AACT | 66 | 662 |
| 904139 | 2485 | 2500 | 14576 | 14591 | TATGCCCCCAGG AGGA | 24 | 663 |
| 904171 | 2525 | 2540 | 14616 | 14631 | CCCCAATGACCA | 27 | 664 |

| | | | | | TCAT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904203 | 2678 | 2693 | 14769 | 14784 | GGTTCTCACATA CTCT | 96 | 665 |
| 904235 | 2776 | 2791 | 14867 | 14882 | TAGAGATCTGAG CTTC | 43 | 666 |
| 904267 | 2845 | 2860 | 14936 | 14951 | AGCTTGATGAGT AGGT | 0 | 667 |
| 904299 | N/A | N/A | 2352 | 2367 | GCCTCCTCCTTG AGCA | 0 | 668 |
| 904363 | N/A | N/A | 1086 | 1101 | GATGACCTCTGA ACTC | 65 | 669 |
| 904395 | N/A | N/A | 2566 | 2581 | GGTCCTCCCTGG GCGA | 7 | 670 |
| 904427 | N/A | N/A | 3795 | 3810 | GCCCACATTTGA GATT | 23 | 671 |
| 904459 | N/A | N/A | 4461 | 4476 | AGGACGGGCAG CCATC | 9 | 672 |
| 904491 | N/A | N/A | 4871 | 4886 | CCACCCTCCATT CTAA | 11 | 673 |
| 904523 | N/A | N/A | 5073 | 5088 | CCACTTGAGTCA TTTG | 89 | 674 |
| 904555 | N/A | N/A | 5200 | 5215 | GAGCGGGAGGT GACAG | 16 | 675 |
| 904587 | N/A | N/A | 5313 | 5328 | CAGGCCCGATA ATTC | 8 | 676 |
| 904619 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGGTA CAGG | 92 | 677 |
| 904651 | N/A | N/A | 5499 | 5514 | CTTAGGGAGGCC CTAT | 3 | 678 |
| 904683 | N/A | N/A | 5701 | 5716 | AAATTCTATTGG GCCT | 19 | 679 |
| 904715 | N/A | N/A | 5777 | 5792 | TTCACCATAGCA | 24 | 680 |

| | | | | | CGAA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904747 | N/A | N/A | 5826 | 5841 | CCTTACTGCAGT TTCA | 91 | 681 |
| 904779 | N/A | N/A | 5889 | 5904 | GGGATTTTCCAA CAAG | 42 | 682 |
| 904811 | N/A | N/A | 5942 | 5957 | TCTCACCTGTAT TCGG | 28 | 683 |
| 904843 | N/A | N/A | 6021 | 6036 | TGCACTAAAAGC TGAT | 21 | 684 |
| 904875 | N/A | N/A | 6152 | 6167 | CAGAAATCCTTA TGCT | 25 | 685 |
| 904907 | N/A | N/A | 6221 | 6236 | TCCATGTATGCC CATG | 77 | 686 |
| 904939 | N/A | N/A | 6279 | 6294 | CACTCAATCATA CCCT | 43 | 687 |
| 904971 | N/A | N/A | 6340 | 6355 | CAATTCAGCTAA GACC | 54 | 688 |
| 905003 | N/A | N/A | 6413 | 6428 | GGAGTTGCTGAA ACCA | 35 | 689 |
| 905035 | N/A | N/A | 6551 | 6566 | CATATCAGATGG GTAC | 65 | 690 |
| 905067 | N/A | N/A | 6614 | 6629 | ACGAGGCCTTTA GAAC | 49 | 691 |
| 905099 | N/A | N/A | 6720 | 6735 | CTCTGGCACTAA ATCT | 38 | 692 |
| 905131 | N/A | N/A | 6803 | 6818 | GGCTGGGCGAGC GATT | 44 | 693 |
| 905163 | N/A | N/A | 6888 | 6903 | TGACTTGGTTGC CGTG | 67 | 694 |
| 905195 | N/A | N/A | 7079 | 7094 | GGCCTGTTATTA AACC | 2 | 695 |
| 905227 | N/A | N/A | 7168 | 7183 | GATCCTTGAGGC | 4 | 696 |

| | | | | | ACCT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905259 | N/A | N/A | 7269 | 7284 | ACTACCATGCAA AGGA | 38 | 697 |
| 905291 | N/A | N/A | 7379 | 7394 | CTCCTTATGTTTT GAA | 81 | 698 |
| 905323 | N/A | N/A | 7484 | 7499 | CAGACAGCGAG AGTCA | 22 | 699 |
| 905355 | N/A | N/A | 7852 | 7867 | AAATTGTTTCTT GCCG | 46 | 700 |
| 905387 | N/A | N/A | 7974 | 7989 | GGATTACTCCTG AAGT | 33 | 701 |
| 905419 | N/A | N/A | 8016 | 8031 | AATAATGGTAGG TCTA | 82 | 702 |
| 905451 | N/A | N/A | 8118 | 8133 | TATATTCCTGAC CATT | 63 | 703 |
| 905483 | N/A | N/A | 8184 | 8199 | GGAATCCAGATG TGTT | 86 | 704 |
| 905515 | N/A | N/A | 8338 | 8353 | TATCAACACATC ATTG | 37 | 705 |
| 905547 | N/A | N/A | 8408 | 8423 | CAGTGATCACTT CCAT | 38 | 706 |
| 905579 | N/A | N/A | 8516 | 8531 | ACATTGAAACAC CAGG | 92 | 707 |
| 905611 | N/A | N/A | 8664 | 8679 | GCTTCCATAAGC CAGC | 35 | 708 |
| 905643 | N/A | N/A | 8755 | 8770 | GTAGGGCTCTAA TTCT | 56 | 709 |
| 905675 | N/A | N/A | 8866 | 8881 | AGAGGGAATTGT GTGC | 78 | 710 |
| 905707 | N/A | N/A | 8906 | 8921 | CTGTGATGTGGG ACTT | 91 | 711 |
| 905739 | N/A | N/A | 8970 | 8985 | AAAGTGTGGGA | 0 | 712 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-------|--|--|
| | | | | | GTGCA | | |
|--|--|--|--|--|-------|--|--|

Таблица 11

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 93 | 13 |
| 903414 | 12 | 27 | 505 | 520 | AGGAATTCGAAA GGGA | 0 | 713 |
| 903446 | 52 | 67 | 545 | 560 | АТААТААССАГА САГГ | 48 | 714 |
| 903478 | 206 | 221 | N/A | N/A | GCACTCATCCAG ATGC | 29 | 715 |
| 903510 | 288 | 303 | 4763 | 4778 | TCCAGTATCTGT CCCA | 57 | 716 |
| 903542 | 397 | 412 | 9060 | 9075 | GTGTGCTCACTT TTTC | 91 | 717 |
| 903638 | 615 | 630 | 12706 | 12721 | GTTATCCTCAAG CTCA | 81 | 718 |
| 903670 | 656 | 671 | 12747 | 12762 | ACCTTCTGAACC CCAT | 85 | 719 |
| 903702 | 729 | 744 | 12820 | 12835 | GACGAGGGTCA GGATG | 51 | 720 |
| 903734 | 789 | 804 | 12880 | 12895 | CATCCCAGGTTC CAAG | 63 | 721 |
| 903766 | 836 | 851 | 12927 | 12942 | ATGGTACTGCTG GTAA | 76 | 722 |
| 903798 | 873 | 888 | 12964 | 12979 | GGCTTGGGCTTG | 57 | 723 |

| | | | | | TGTC | | |
|--------|------|------|-------|-------|-------------------------|----|-----|
| 903830 | 982 | 997 | 13073 | 13088 | GTGTGAGTTGGT AAGT | 98 | 724 |
| 903862 | 1047 | 1062 | 13138 | 13153 | ATGCGGTACTIONGA CTGA | 92 | 725 |
| 903894 | 1107 | 1122 | 13198 | 13213 | CACCTGTTCCACC GCTT | 94 | 726 |
| 903926 | 1169 | 1184 | 13260 | 13275 | GCCACATCCGTG AGCT | 25 | 727 |
| 903958 | 1333 | 1348 | 13424 | 13439 | CCTGCAGAATCT TATA | 0 | 728 |
| 903990 | 1393 | 1408 | 13484 | 13499 | CCCTGCCAGGCA TATC | 20 | 729 |
| 904022 | 1779 | 1794 | 13870 | 13885 | CCAAAGTCCCTA ACAC | 74 | 730 |
| 904054 | 1866 | 1881 | 13957 | 13972 | TATTGCAGGCTC CAAT | 18 | 731 |
| 904086 | 2256 | 2271 | 14347 | 14362 | TCTTCCGTCAAT ATAT | 79 | 732 |
| 904118 | 2383 | 2398 | 14474 | 14489 | TGGGTCTGTAGT GGAG | 76 | 733 |
| 904150 | 2498 | 2513 | 14589 | 14604 | TGCCTGACTGAG ATAT | 64 | 734 |
| 904182 | 2542 | 2557 | 14633 | 14648 | CCATCACATGAC AACC | 83 | 735 |
| 904214 | 2712 | 2727 | 14803 | 14818 | CCGGGTAAGAGC GATG | 29 | 736 |
| 904246 | 2793 | 2808 | 14884 | 14899 | CGGCGACAAGA CAGCT | 53 | 737 |
| 904278 | N/A | N/A | 448 | 463 | AGCAAACACGCT CCCC | 32 | 738 |
| 904310 | N/A | N/A | 1333 | 1348 | GCAACGCACCCT | 67 | 739 |

| | | | | | TCTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904374 | N/A | N/A | 1715 | 1730 | ACAGGCTTCATC ATCT | 72 | 740 |
| 904406 | N/A | N/A | 2624 | 2639 | AGCCTCTGCTGA ATAT | 25 | 741 |
| 904438 | N/A | N/A | 3956 | 3971 | GATCTTGCCAGA TGCC | 38 | 742 |
| 904470 | N/A | N/A | 4584 | 4599 | ATCACTGAGCCC CCAT | 55 | 743 |
| 904502 | N/A | N/A | 5016 | 5031 | TCACCCTAAGGA GAGG | 68 | 744 |
| 904534 | N/A | N/A | 5095 | 5110 | ACTTCCCCAAGG ATGT | 25 | 745 |
| 904566 | N/A | N/A | 5217 | 5232 | AGGGTCAGCTTG GAGC | 73 | 746 |
| 904598 | N/A | N/A | 5332 | 5347 | GTTAAGCTGGAA GCTG | 41 | 747 |
| 904630 | N/A | N/A | 5455 | 5470 | AGCCGTGTTATA TTTG | 88 | 748 |
| 904662 | N/A | N/A | 5580 | 5595 | TGCCCTAACACA GCTG | 8 | 749 |
| 904694 | N/A | N/A | 5742 | 5757 | TTCCAATTCAG CAAT | 54 | 750 |
| 904726 | N/A | N/A | 5793 | 5808 | TTGTCTCCGACA CTTT | 43 | 751 |
| 904758 | N/A | N/A | 5849 | 5864 | AAGTGCAACCAA TCAA | 94 | 752 |
| 904790 | N/A | N/A | 5918 | 5933 | CTAAACTCACAC TGCC | 67 | 753 |
| 904822 | N/A | N/A | 5953 | 5968 | CTAAGTTCCGGT CTCA | 87 | 754 |
| 904854 | N/A | N/A | 6090 | 6105 | ACTCCACTGGGC | 16 | 755 |

| | | | | | CCGA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904886 | N/A | N/A | 6191 | 6206 | GCATTGCCCTCC CAAT | 57 | 756 |
| 904918 | N/A | N/A | 6233 | 6248 | CACCACAGCCGT TCCA | 26 | 757 |
| 904950 | N/A | N/A | 6305 | 6320 | CTGGGTCTGACC CACG | 0 | 758 |
| 904982 | N/A | N/A | 6366 | 6381 | CAGGATCCTGAC AAAC | 0 | 759 |
| 905014 | N/A | N/A | 6437 | 6452 | CAGGTTACATG ACAG | 77 | 760 |
| 905046 | N/A | N/A | 6582 | 6597 | AACTGCAAGCTA TGGG | 91 | 761 |
| 905078 | N/A | N/A | 6628 | 6643 | GACAGGCAATAC CTAC | 6 | 762 |
| 905110 | N/A | N/A | 6733 | 6748 | GGATGGAAGGA ACCTC | 91 | 763 |
| 905142 | N/A | N/A | 6821 | 6836 | TGAACGCAATGC TGAC | 97 | 764 |
| 905174 | N/A | N/A | 6981 | 6996 | GCTCTCGGCTTC TAAT | 21 | 765 |
| 905206 | N/A | N/A | 7111 | 7126 | CGGCTCTCCACT GTCA | 46 | 766 |
| 905238 | N/A | N/A | 7232 | 7247 | GCACTCTCAGAT GGGC | 20 | 767 |
| 905270 | N/A | N/A | 7284 | 7299 | ACAGCATTGAGT ACAA | 96 | 768 |
| 905302 | N/A | N/A | 7456 | 7471 | ATCAAGCAGGA AGCTC | 70 | 769 |
| 905334 | N/A | N/A | 7527 | 7542 | CCGGCCACCTCA TTCT | 16 | 770 |
| 905366 | N/A | N/A | 7889 | 7904 | CCAGTATGTATT | 52 | 771 |

| | | | | | TGTG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905398 | N/A | N/A | 7986 | 8001 | CAGTACAGAGCA GGAT | 96 | 772 |
| 905430 | N/A | N/A | 8064 | 8079 | CACATGTTTCAA CAGT | 78 | 773 |
| 905462 | N/A | N/A | 8145 | 8160 | TTTAGAAAGGAC ACGG | 94 | 774 |
| 905494 | N/A | N/A | 8268 | 8283 | AATATCAGAGTG TACC | 94 | 775 |
| 905526 | N/A | N/A | 8373 | 8388 | TCAAACACTTTA TACC | 63 | 776 |
| 905558 | N/A | N/A | 8424 | 8439 | GGAAGTGGAAA CATCC | 50 | 777 |
| 905590 | N/A | N/A | 8561 | 8576 | GTTGAAGTCACC CAGC | 48 | 778 |
| 905622 | N/A | N/A | 8692 | 8707 | GACTGTGTGAGC ACAC | 25 | 779 |
| 905654 | N/A | N/A | 8809 | 8824 | CATTTGGAGATC TGGC | 90 | 780 |
| 905686 | N/A | N/A | 8877 | 8892 | ATTAGTGCTATA GAGG | 87 | 781 |
| 905718 | N/A | N/A | 8945 | 8960 | TTGCATAAGAGA TGAC | 84 | 782 |

Таблица 12

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG | 89 | 13 |

| | | | | | CATT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903415 | 13 | 28 | 506 | 521 | GAGGAATTCGAA AGGG | 47 | 783 |
| 903447 | 54 | 69 | 547 | 562 | GTATAATAACCA GACA | 30 | 784 |
| 903479 | 207 | 222 | N/A | N/A | TGCACTCATCCA GATG | 15 | 785 |
| 903511 | 289 | 304 | 4764 | 4779 | CTCCAGTATCTG TCCC | 70 | 786 |
| 903671 | 658 | 673 | 12749 | 12764 | GGACCTTCTGAA CCCC | 20 | 787 |
| 903703 | 730 | 745 | 12821 | 12836 | CGACGAGGGTCA GGAT | 53 | 788 |
| 903735 | 790 | 805 | 12881 | 12896 | CCATCCCAGGTT CCAA | 51 | 789 |
| 903767 | 837 | 852 | 12928 | 12943 | CATGGTACTGCT GGTA | 83 | 790 |
| 903799 | 891 | 906 | 12982 | 12997 | TTTGATGACCAG GTCG | 74 | 791 |
| 903831 | 983 | 998 | 13074 | 13089 | CGTGTGAGTTGG TAAG | 86 | 792 |
| 903863 | 1048 | 1063 | 13139 | 13154 | CATGCGGTACTG ACTG | 44 | 793 |
| 903895 | 1108 | 1123 | 13199 | 13214 | CCACCTGTTTAC CGCT | 92 | 794 |
| 903927 | 1171 | 1186 | 13262 | 13277 | GGGCCACATCCG TGAG | 0 | 795 |
| 904023 | 1780 | 1795 | 13871 | 13886 | GCCAAAGTCCCT AACA | 87 | 796 |
| 904087 | 2257 | 2272 | 14348 | 14363 | TTCTTCCGTCAA TATA | 91 | 797 |
| 904119 | 2385 | 2400 | 14476 | 14491 | GCTGGGTCTGTA | 88 | 798 |

| | | | | | GTGG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904151 | 2499 | 2514 | 14590 | 14605 | CTGCCTGACTGA GATA | 86 | 799 |
| 904183 | 2543 | 2558 | 14634 | 14649 | CCCATCACATGA CAAC | 85 | 800 |
| 904215 | 2713 | 2728 | 14804 | 14819 | ACCGGGTAAGA GCGAT | 76 | 801 |
| 904247 | 2794 | 2809 | 14885 | 14900 | GCGGCGACAAG ACAGC | 24 | 802 |
| 904311 | N/A | N/A | 1336 | 1351 | TCTGCAACGCAC CCTT | 54 | 803 |
| 904343 | N/A | N/A | 631 | 646 | TTACCAAGGAAT CTTC | 42 | 804 |
| 904375 | N/A | N/A | 1885 | 1900 | CGCCTCCTTCAA CCTT | 68 | 805 |
| 904407 | N/A | N/A | 2637 | 2652 | GACCCTGACCTG GAGC | 48 | 806 |
| 904439 | N/A | N/A | 4015 | 4030 | GCACTGGACAGC CTGT | 41 | 807 |
| 904471 | N/A | N/A | 4590 | 4605 | TTGTCTATCACT GAGC | 66 | 808 |
| 904503 | N/A | N/A | 5017 | 5032 | GTCACCCTAAGG AGAG | 40 | 809 |
| 904535 | N/A | N/A | 5104 | 5119 | GCTGATTCCACT TCCC | 66 | 810 |
| 904567 | N/A | N/A | 5221 | 5236 | CCCCAGGGTCAG CTTG | 48 | 811 |
| 904599 | N/A | N/A | 5333 | 5348 | AGTTAAGCTGGA AGCT | 18 | 812 |
| 904631 | N/A | N/A | 5456 | 5471 | TAGCCGTGTTAT ATTT | 73 | 813 |
| 904663 | N/A | N/A | 5650 | 5665 | TGAACTCAGCCC | 43 | 814 |

| | | | | | CTGC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904695 | N/A | N/A | 5743 | 5758 | TTCCCAATTCA GCAA | 63 | 815 |
| 904727 | N/A | N/A | 5794 | 5809 | CTGTCTCCGAC ACTT | 81 | 816 |
| 904759 | N/A | N/A | 5850 | 5865 | TAAGTGCAACCA ATCA | 92 | 817 |
| 904791 | N/A | N/A | 5919 | 5934 | CCTAAACTCACA CTGG | 47 | 818 |
| 904823 | N/A | N/A | 5954 | 5969 | GCTAAGTTCCGG TCTC | 87 | 819 |
| 904855 | N/A | N/A | 6091 | 6106 | AACTCCACTGGG CCCG | 0 | 820 |
| 904887 | N/A | N/A | 6194 | 6209 | ACTGCATTGCCC TCCC | 80 | 821 |
| 904919 | N/A | N/A | 6234 | 6249 | GCACCACAGCCG TTCC | 37 | 822 |
| 904983 | N/A | N/A | 6367 | 6382 | ACAGGATCCTGA CAAA | 8 | 823 |
| 905047 | N/A | N/A | 6583 | 6598 | AAACTGCAAGCT ATGG | 71 | 824 |
| 905079 | N/A | N/A | 6630 | 6645 | TGGACAGGCAAT ACCT | 1 | 825 |
| 905143 | N/A | N/A | 6822 | 6837 | ATGAACGCAATG CTGA | 96 | 826 |
| 905175 | N/A | N/A | 6982 | 6997 | TGCTCTCGGCTT CTAA | 65 | 827 |
| 905207 | N/A | N/A | 7112 | 7127 | ACGGCTCTCCAC TGTC | 58 | 828 |
| 905239 | N/A | N/A | 7233 | 7248 | GGCACTCTCAGA TGGG | 13 | 829 |
| 905271 | N/A | N/A | 7285 | 7300 | CACAGCATTGAG | 88 | 830 |

| | | | | | TACA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905303 | N/A | N/A | 7459 | 7474 | ACCATCAAGCAG GAAG | 90 | 831 |
| 905335 | N/A | N/A | 7528 | 7543 | CCCGGCCACCTC ATTC | 0 | 832 |
| 905367 | N/A | N/A | 7890 | 7905 | ACCAGTATGTAT TTGT | 75 | 833 |
| 905399 | N/A | N/A | 7987 | 8002 | TCAGTACAGAGC AGGA | 96 | 834 |
| 905431 | N/A | N/A | 8065 | 8080 | ACACATGTTTCA ACAG | 70 | 835 |
| 905463 | N/A | N/A | 8146 | 8161 | TTTTAGAAAGGA CACG | 93 | 836 |
| 905495 | N/A | N/A | 8269 | 8284 | AAATATCAGAGT GTAC | 75 | 837 |
| 905527 | N/A | N/A | 8374 | 8389 | GTCAAACACTTT ATAC | 52 | 838 |
| 905559 | N/A | N/A | 8442 | 8457 | GTGAGCCTTCCA GGCC | 0 | 839 |
| 905591 | N/A | N/A | 8564 | 8579 | GATGTTGAAGTC ACCC | 60 | 840 |
| 905623 | N/A | N/A | 8694 | 8709 | AAGACTGTGTGA GCAC | 54 | 841 |
| 905655 | N/A | N/A | 8811 | 8826 | TACATTTGGAGA TCTG | 95 | 842 |
| 905687 | N/A | N/A | 8878 | 8893 | CATTAGTGCTAT AGAG | 76 | 843 |
| 905719 | N/A | N/A | 8946 | 8961 | ATTGCATAAGAG ATGA | 83 | 844 |

Таблица 13

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 79 | 13 |
| 903416 | 14 | 29 | 507 | 522 | CGAGGAATTCTGA AAGG | 22 | 845 |
| 903448 | 55 | 70 | 548 | 563 | TGTATAATAACC AGAC | 27 | 846 |
| 903480 | 208 | 223 | N/A | N/A | GTGCACTCATCC AGAT | 0 | 847 |
| 903512 | 291 | 306 | 4766 | 4781 | ATCTCCAGTATC TGTC | 20 | 848 |
| 903544 | 403 | 418 | 9066 | 9081 | GATTCTGTGTGC TCAC | 90 | 849 |
| 903640 | 617 | 632 | 12708 | 12723 | ATGTTATCCTCA AGCT | 47 | 850 |
| 903672 | 659 | 674 | 12750 | 12765 | TGGACCTTCTGA ACCC | 6 | 851 |
| 903704 | 731 | 746 | 12822 | 12837 | CCGACGAGGGTC AGGA | 25 | 852 |
| 903736 | 793 | 808 | 12884 | 12899 | ACTCCATCCCAG GTTC | 20 | 853 |
| 903768 | 838 | 853 | 12929 | 12944 | CCATGGTACTGC TGGT | 0 | 854 |
| 903800 | 892 | 907 | 12983 | 12998 | TTTTGATGACCA GGTC | 57 | 855 |
| 903832 | 997 | 1012 | 13088 | 13103 | CCTTCCCAATGC CTCG | 78 | 856 |
| 903864 | 1049 | 1064 | 13140 | 13155 | GCATGCGGTA CT | 4 | 857 |

| | | | | | GACT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903896 | 1109 | 1124 | 13200 | 13215 | TCCACCTGTTCA CCGC | 78 | 858 |
| 903928 | 1200 | 1215 | 13291 | 13306 | TACATCCAGCAC AAGA | 72 | 859 |
| 903960 | 1335 | 1350 | 13426 | 13441 | CGCCTGCAGAAT CTTA | 63 | 860 |
| 903992 | 1395 | 1410 | 13486 | 13501 | GCCCCTGCCAGG CATA | 20 | 861 |
| 904024 | 1781 | 1796 | 13872 | 13887 | TGCCAAAGTCCC TAAC | 83 | 862 |
| 904056 | 1872 | 1887 | 13963 | 13978 | TCCCTTATTGC AGGC | 77 | 863 |
| 904088 | 2258 | 2273 | 14349 | 14364 | ATTCTCCGTCA ATAT | 77 | 864 |
| 904120 | 2386 | 2401 | 14477 | 14492 | GGCTGGGTCTGT AGTG | 66 | 865 |
| 904152 | 2500 | 2515 | 14591 | 14606 | GCTGCCTGACTG AGAT | 33 | 866 |
| 904184 | 2544 | 2559 | 14635 | 14650 | ACCCATCACATG ACAA | 80 | 867 |
| 904216 | 2714 | 2729 | 14805 | 14820 | TACCGGGTAAGA GCGA | 84 | 868 |
| 904248 | 2795 | 2810 | 14886 | 14901 | GGCGGCGACAA GACAG | 58 | 869 |
| 904280 | N/A | N/A | 450 | 465 | ACAGCAAACAC GCTCC | 18 | 870 |
| 904312 | N/A | N/A | 1338 | 1353 | ATTCTGCAACGC ACCC | 61 | 871 |
| 904344 | N/A | N/A | 642 | 657 | CTGTCCCCAACT TACC | 7 | 872 |
| 904376 | N/A | N/A | 1887 | 1902 | TCCGCCTCCTTC | 45 | 873 |

| | | | | | AACC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904408 | N/A | N/A | 2680 | 2695 | CACCCTGGATCC CATC | 26 | 874 |
| 904440 | N/A | N/A | 4044 | 4059 | CTCTTCATCTTG GTGA | 69 | 875 |
| 904472 | N/A | N/A | 4599 | 4614 | CCAGATTGTTTG TCTA | 62 | 876 |
| 904504 | N/A | N/A | 5018 | 5033 | TGTCACCCTAAG GAGA | 36 | 877 |
| 904536 | N/A | N/A | 5105 | 5120 | CGCTGATTCCAC TTCC | 17 | 878 |
| 904568 | N/A | N/A | 5222 | 5237 | ACCCCAGGGTCA GCTT | 25 | 879 |
| 904600 | N/A | N/A | 5334 | 5349 | CAGTTAAGCTGG AAGC | 18 | 880 |
| 904632 | N/A | N/A | 5457 | 5472 | GTAGCCGTGTTA TATT | 73 | 881 |
| 904664 | N/A | N/A | 5652 | 5667 | ACTGAACTCAGC CCCT | 50 | 882 |
| 904696 | N/A | N/A | 5744 | 5759 | GTTTCCCAATTC AGCA | 64 | 883 |
| 904728 | N/A | N/A | 5795 | 5810 | CCTTGTCTCCGA CACT | 88 | 884 |
| 904760 | N/A | N/A | 5851 | 5866 | GTAAGTGCAACC AATC | 98 | 885 |
| 904792 | N/A | N/A | 5920 | 5935 | CCCTAAACTCAC ACTG | 28 | 886 |
| 904824 | N/A | N/A | 5955 | 5970 | GGCTAAGTTCCG GTCT | 48 | 887 |
| 904856 | N/A | N/A | 6092 | 6107 | AAACTCCACTGG GCCC | 9 | 888 |
| 904888 | N/A | N/A | 6195 | 6210 | AACTGCATTGCC | 72 | 889 |

| | | | | | CTCC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 904920 | N/A | N/A | 6236 | 6251 | CCGCACCACAGC CGTT | 26 | 890 |
| 904952 | N/A | N/A | 6307 | 6322 | CGCTGGGTCTGA CCCA | 22 | 891 |
| 904984 | N/A | N/A | 6368 | 6383 | CACAGGATCCTG ACAA | 0 | 892 |
| 905016 | N/A | N/A | 6439 | 6454 | AGCAGGTTCACA TGAC | 78 | 893 |
| 905048 | N/A | N/A | 6587 | 6602 | CCTGAAACTGCA AGCT | 41 | 894 |
| 905080 | N/A | N/A | 6631 | 6646 | CTGGACAGGCAA TACC | 24 | 895 |
| 905112 | N/A | N/A | 6735 | 6750 | TTGGATGGAAGG AACC | 75 | 896 |
| 905144 | N/A | N/A | 6823 | 6838 | AATGAACGCAAT GCTG | 83 | 897 |
| 905176 | N/A | N/A | 6983 | 6998 | GTGCTCTCGGCT TCTA | 59 | 898 |
| 905208 | N/A | N/A | 7113 | 7128 | CACGGCTCTCCA CTGT | 30 | 899 |
| 905240 | N/A | N/A | 7234 | 7249 | GGGCACTCTCAG ATGG | 44 | 900 |
| 905272 | N/A | N/A | 7286 | 7301 | CCACAGCATTGA GTAC | 58 | 901 |
| 905304 | N/A | N/A | 7460 | 7475 | AACCATCAAGCA GGAA | 70 | 902 |
| 905336 | N/A | N/A | 7532 | 7547 | AGTGCCCGGCCA CCTC | 37 | 903 |
| 905368 | N/A | N/A | 7892 | 7907 | GGACCAGTATGT ATTT | 34 | 904 |
| 905400 | N/A | N/A | 7988 | 8003 | GTCAGTACAGAG | 96 | 905 |

| | | | | | CAGG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905432 | N/A | N/A | 8066 | 8081 | CACACATGTTTC AACA | 48 | 906 |
| 905464 | N/A | N/A | 8156 | 8171 | ATTTCCACTATT TTAG | 59 | 907 |
| 905496 | N/A | N/A | 8271 | 8286 | GAAAATATCAGA GTGT | 94 | 908 |
| 905528 | N/A | N/A | 8375 | 8390 | GGTCAAACACTT TATA | 58 | 909 |
| 905560 | N/A | N/A | 8443 | 8458 | AGTGAGCCTTCC AGGC | 11 | 910 |
| 905592 | N/A | N/A | 8565 | 8580 | AGATGTTGAAGT CACC | 67 | 911 |
| 905624 | N/A | N/A | 8704 | 8719 | GGGACACAAGA AGACT | 23 | 912 |
| 905656 | N/A | N/A | 8812 | 8827 | CTACATTTGGAG ATCT | 62 | 913 |
| 905688 | N/A | N/A | 8879 | 8894 | TCATTAGTGCTA TAGA | 91 | 914 |
| 905720 | N/A | N/A | 8947 | 8962 | CATTGCATAAGA GATG | 19 | 915 |

Таблица 14

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 82 | 13 |
| 903417 | 15 | 30 | 508 | 523 | CCGAGGAATTCG | 12 | 916 |

| | | | | | AAAG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 903449 | 56 | 71 | 549 | 564 | CTGTATAATAAC CAGA | 47 | 917 |
| 903481 | 209 | 224 | N/A | N/A | AGTGCACTCATC CAGA | 0 | 918 |
| 903513 | 292 | 307 | 4767 | 4782 | GATCTCCAGTAT CTGT | 28 | 919 |
| 903641 | 618 | 633 | 12709 | 12724 | TATGTTATCCTC AAGC | 52 | 920 |
| 903673 | 660 | 675 | 12751 | 12766 | GTGGACCTTCTG AACC | 0 | 921 |
| 903705 | 732 | 747 | 12823 | 12838 | GCCGACGAGGGT CAGG | 11 | 922 |
| 903737 | 794 | 809 | 12885 | 12900 | AACTCCATCCCA GGTT | 0 | 923 |
| 903769 | 839 | 854 | 12930 | 12945 | TCCATGGTACTG CTGG | 0 | 924 |
| 903801 | 893 | 908 | 12984 | 12999 | CTTTTGATGACC AGGT | 60 | 925 |
| 903833 | 999 | 1014 | 13090 | 13105 | GTCCTTCCCAAT GCCT | 28 | 926 |
| 903865 | 1050 | 1065 | 13141 | 13156 | GGCATGCGGTAC TGAC | 37 | 927 |
| 903897 | 1110 | 1125 | 13201 | 13216 | CTCCACCTGTTC ACCG | 57 | 928 |
| 903929 | 1201 | 1216 | 13292 | 13307 | CTACATCCAGCA CAAG | 72 | 929 |
| 903961 | 1336 | 1351 | 13427 | 13442 | CCGCCTGCAGAA TCTT | 91 | 930 |
| 903993 | 1405 | 1420 | 13496 | 13511 | TTTTGTCCTGGC CCCT | 83 | 931 |
| 904025 | 1782 | 1797 | 13873 | 13888 | ATGCCAAAGTCC | 96 | 932 |

| | | | | | CTAA | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|-----|
| 904057 | 1873 | 1888 | 13964 | 13979 | TTTCCCTTATTGC AGG | 77 | 933 |
| 904089 | 2259 | 2274 | 14350 | 14365 | TATTCTTCCGTC AATA | 50 | 934 |
| 904121 | 2401 | 2416 | 14492 | 14507 | GGACATTGAACC TGGG | 86 | 935 |
| 904153 | 2501 | 2516 | 14592 | 14607 | CGCTGCCTGACT GAGA | 58 | 936 |
| 904185 | 2545 | 2560 | 14636 | 14651 | GACCCATCACAT GACA | 59 | 937 |
| 904217 | 2715 | 2730 | 14806 | 14821 | TTACCGGGTAAG AGCG | 76 | 938 |
| 904249 | 2796 | 2811 | 14887 | 14902 | GGGCGGCGACA AGACA | 82 | 939 |
| 904281 | N/A | N/A | 451 | 466 | CACAGCAAACAC GCTC | 30 | 940 |
| 904313 | N/A | N/A | 1339 | 1354 | CATTCTGCAACG CACC | 54 | 941 |
| 904345 | N/A | N/A | 651 | 666 | GCAGGTCAACTG TCCC | 0 | 942 |
| 904377 | N/A | N/A | 1888 | 1903 | ATCCGCCTCCTT CAAC | 17 | 943 |
| 904409 | N/A | N/A | 2706 | 2721 | ATTCCCCCGACA CTTG | 62 | 944 |
| 904441 | N/A | N/A | 4045 | 4060 | ACTCTTCATCTT GGTG | 73 | 945 |
| 904473 | N/A | N/A | 4607 | 4622 | AACCTAAACCAG ATTG | 0 | 946 |
| 904505 | N/A | N/A | 5019 | 5034 | GTGTCACCCTAA GGAG | 29 | 947 |
| 904537 | N/A | N/A | 5106 | 5121 | CCGCTGATTCCA | 35 | 948 |

| | | | | | CTTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|-----|
| 904569 | N/A | N/A | 5233 | 5248 | CAGGTGGAAAC ACCCC | 1 | 949 |
| 904601 | N/A | N/A | 5335 | 5350 | CCAGTTAAGCTG GAAG | 4 | 950 |
| 904633 | N/A | N/A | 5458 | 5473 | GGTAGCCGTGTT ATAT | 74 | 951 |
| 904665 | N/A | N/A | 5653 | 5668 | GACTGAACTCAG CCCC | 57 | 952 |
| 904697 | N/A | N/A | 5745 | 5760 | TGTTTCCCAATT CAGC | 67 | 953 |
| 904729 | N/A | N/A | 5796 | 5811 | ACCTTGTCTCCG ACAC | 71 | 954 |
| 904761 | N/A | N/A | 5852 | 5867 | TGTAAGTGCAAC CAAT | 85 | 955 |
| 904793 | N/A | N/A | 5921 | 5936 | TCCCTAAACTCA CACT | 18 | 956 |
| 904825 | N/A | N/A | 5956 | 5971 | AGGCTAAGTTCC GGTC | 35 | 957 |
| 904857 | N/A | N/A | 6093 | 6108 | CAAACCTCCACTG GGCC | 16 | 958 |
| 904889 | N/A | N/A | 6196 | 6211 | AAACTGCATTGC CCTC | 64 | 959 |
| 904921 | N/A | N/A | 6237 | 6252 | CCCGCACCACAG CCGT | 44 | 960 |
| 904953 | N/A | N/A | 6308 | 6323 | GCGCTGGGTCTG ACCC | 0 | 961 |
| 904985 | N/A | N/A | 6369 | 6384 | CCACAGGATCCT GACA | 14 | 962 |
| 905017 | N/A | N/A | 6512 | 6527 | TAAAGCCAGCTG ACAG | 47 | 963 |
| 905049 | N/A | N/A | 6588 | 6603 | CCCTGAAACTGC | 32 | 964 |

| | | | | | AAGC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905081 | N/A | N/A | 6632 | 6647 | CCTGGACAGGCA ATAC | 0 | 965 |
| 905113 | N/A | N/A | 6736 | 6751 | TTTGGATGGAAG GAAC | 71 | 966 |
| 905145 | N/A | N/A | 6824 | 6839 | AAATGAACGCA ATGCT | 65 | 967 |
| 905177 | N/A | N/A | 6984 | 6999 | AGTGCTCTCGGC TTCT | 39 | 968 |
| 905209 | N/A | N/A | 7114 | 7129 | ACACGGCTCTCC ACTG | 55 | 969 |
| 905241 | N/A | N/A | 7235 | 7250 | TGGGCACTCTCA GATG | 25 | 970 |
| 905273 | N/A | N/A | 7289 | 7304 | ACTCCACAGCAT TGAG | 4 | 971 |
| 905305 | N/A | N/A | 7461 | 7476 | AAACCATCAAGC AGGA | 63 | 972 |
| 905337 | N/A | N/A | 7829 | 7844 | ACAAGAGACCTC ATTC | 48 | 973 |
| 905369 | N/A | N/A | 7893 | 7908 | GGGACCAGTATG TATT | 21 | 974 |
| 905401 | N/A | N/A | 7990 | 8005 | AAGTCAGTACAG AGCA | 94 | 975 |
| 905433 | N/A | N/A | 8067 | 8082 | CCACACATGTTT CAAC | 62 | 976 |
| 905465 | N/A | N/A | 8158 | 8173 | GAATTTCCACTA TTTT | 74 | 977 |
| 905497 | N/A | N/A | 8307 | 8322 | GGTTCAAAGCA GCAT | 96 | 978 |
| 905529 | N/A | N/A | 8376 | 8391 | GGGTCAAACACT TTAT | 78 | 979 |
| 905561 | N/A | N/A | 8444 | 8459 | AAGTGAGCCTTC | 30 | 980 |

| | | | | | CAGG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|-----|
| 905593 | N/A | N/A | 8566 | 8581 | CAGATGTTGAAG TCAC | 56 | 981 |
| 905625 | N/A | N/A | 8723 | 8738 | CCTATTGTAAGA ACAG | 58 | 982 |
| 905657 | N/A | N/A | 8820 | 8835 | TCAGGTGACTAC ATTT | 89 | 983 |
| 905689 | N/A | N/A | 8880 | 8895 | GTCATTAGTGCT ATAG | 95 | 984 |
| 905721 | N/A | N/A | 8948 | 8963 | CCATTGCATAAG AGAT | 84 | 985 |

Таблица 15

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 86 | 13 |
| 903418 | 16 | 31 | 509 | 524 | ACCGAGGAATTC GAAA | 22 | 986 |
| 903450 | 59 | 74 | 552 | 567 | CGTCTGTATAAT AACC | 37 | 987 |
| 903482 | 210 | 225 | N/A | N/A | AAGTGCACTCAT CCAG | 50 | 988 |
| 903514 | 293 | 308 | 4768 | 4783 | GGATCTCCAGTA TCTG | 15 | 989 |
| 903642 | 619 | 634 | 12710 | 12725 | TTATGTTATCCT CAAG | 67 | 990 |
| 903674 | 661 | 676 | 12752 | 12767 | TGTGGACCTTCT | 16 | 991 |

| | | | | | GAAC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903706 | 733 | 748 | 12824 | 12839 | TGCCGACGAGG GTCAG | 42 | 992 |
| 903738 | 795 | 810 | 12886 | 12901 | CAACTCCATCCC AGGT | 37 | 993 |
| 903770 | 841 | 856 | 12932 | 12947 | AGTCCATGGTAC TGCT | 21 | 994 |
| 903802 | 894 | 909 | 12985 | 13000 | GCTTTTGATGAC CAGG | 87 | 995 |
| 903834 | 1000 | 1015 | 13091 | 13106 | TGTCCTTCCCAA TGCC | 38 | 996 |
| 903866 | 1052 | 1067 | 13143 | 13158 | GAGGCATGCGGT ACTG | 53 | 997 |
| 903898 | 1111 | 1126 | 13202 | 13217 | TCTCCACCTGTT CACC | 63 | 998 |
| 903930 | 1204 | 1219 | 13295 | 13310 | AGACTACATCCA GCAC | 81 | 999 |
| 903962 | 1337 | 1352 | 13428 | 13443 | TCCGCCTGCAGA ATCT | 76 | 1000 |
| 903994 | 1406 | 1421 | 13497 | 13512 | ATTTTGTCCTGG CCCC | 64 | 1001 |
| 904026 | 1787 | 1802 | 13878 | 13893 | TGGAAATGCCAA AGTC | 97 | 1002 |
| 904058 | 1884 | 1899 | 13975 | 13990 | CAGTTCCCATTT TTCC | 93 | 1003 |
| 904090 | 2260 | 2275 | 14351 | 14366 | CTATTCTTCCGT CAAT | 67 | 1004 |
| 904122 | 2402 | 2417 | 14493 | 14508 | AGGACATTGAAC CTGG | 65 | 1005 |
| 904154 | 2502 | 2517 | 14593 | 14608 | CCGCTGCCTGAC TGAG | 81 | 1006 |
| 904186 | 2546 | 2561 | 14637 | 14652 | GGACCCATCACA | 55 | 1007 |

| | | | | | TGAC | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 904218 | 2716 | 2731 | 14807 | 14822 | CTTACCGGGTAA GAGC | 49 | 1008 |
| 904250 | 2797 | 2812 | 14888 | 14903 | TGGGCGGCGAC AAGAC | 74 | 1009 |
| 904282 | N/A | N/A | 457 | 472 | ACCAAGCACAG CAAAC | 0 | 1010 |
| 904314 | N/A | N/A | 1341 | 1356 | ACCATTCTGCAA CGCA | 68 | 1011 |
| 904346 | N/A | N/A | 655 | 670 | GGAGGCAGGTC AACTG | 5 | 1012 |
| 904378 | N/A | N/A | 2051 | 2066 | TGACCACCTGTC TTGG | 0 | 1013 |
| 904410 | N/A | N/A | 2716 | 2731 | GGTGCCTCGGAT TCCC | 9 | 1014 |
| 904442 | N/A | N/A | 4052 | 4067 | GTGCTCAACTCT TCAT | 76 | 1015 |
| 904474 | N/A | N/A | 4615 | 4630 | CCAAGACCAACC TAAA | 29 | 1016 |
| 904506 | N/A | N/A | 5020 | 5035 | CGTGTCACCCTA AGGA | 51 | 1017 |
| 904538 | N/A | N/A | 5107 | 5122 | CCCGCTGATTCC ACTT | 36 | 1018 |
| 904570 | N/A | N/A | 5234 | 5249 | TCAGGTGGAAAC ACCC | 11 | 1019 |
| 904602 | N/A | N/A | 5336 | 5351 | TCCAGTTAAGCT GGAA | 0 | 1020 |
| 904634 | N/A | N/A | 5460 | 5475 | CAGGTAGCCGTG TTAT | 41 | 1021 |
| 904666 | N/A | N/A | 5654 | 5669 | TGACTGAACTCA GCCC | 43 | 1022 |
| 904698 | N/A | N/A | 5747 | 5762 | GCTGTTTCCCAA | 57 | 1023 |

| | | | | | TTCA | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|------|
| 904730 | N/A | N/A | 5797 | 5812 | AACCTTGTCTCC GACA | 46 | 1024 |
| 904762 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGCAA CCAA | 76 | 1025 |
| 904794 | N/A | N/A | 5925 | 5940 | GACCTCCCTAAA CTCA | 13 | 1026 |
| 904826 | N/A | N/A | 5957 | 5972 | AAGGCTAAGTTC CGGT | 47 | 1027 |
| 904858 | N/A | N/A | 6104 | 6119 | GACAAGAACCC CAAAC | 0 | 1028 |
| 904890 | N/A | N/A | 6197 | 6212 | AAAACCTGCATTG CCCT | 72 | 1029 |
| 904922 | N/A | N/A | 6238 | 6253 | ACCCGCACCACA GCCG | 12 | 1030 |
| 904954 | N/A | N/A | 6320 | 6335 | AGATCCAACCTCG GCGC | 7 | 1031 |
| 904986 | N/A | N/A | 6370 | 6385 | CCCACAGGATCC TGAC | 25 | 1032 |
| 905018 | N/A | N/A | 6514 | 6529 | CTTAAAGCCAGC TGAC | 25 | 1033 |
| 905050 | N/A | N/A | 6590 | 6605 | CCCCCTGAAACT GCAA | 34 | 1034 |
| 905082 | N/A | N/A | 6633 | 6648 | TCCTGGACAGGC AATA | 32 | 1035 |
| 905114 | N/A | N/A | 6739 | 6754 | AGGTTTGGATGG AAGG | 90 | 1036 |
| 905146 | N/A | N/A | 6825 | 6840 | GAAATGAACGC AATGC | 87 | 1037 |
| 905178 | N/A | N/A | 6985 | 7000 | GAGTGCTCTCGG CTTC | 47 | 1038 |
| 905210 | N/A | N/A | 7115 | 7130 | TACACGGCTCTC | 73 | 1039 |

| | | | | | CACT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905242 | N/A | N/A | 7236 | 7251 | TTGGGCACTCTC AGAT | 8 | 1040 |
| 905274 | N/A | N/A | 7290 | 7305 | AACTCCACAGCA TTGA | 53 | 1041 |
| 905306 | N/A | N/A | 7466 | 7481 | GCCCAAACCAT CAAG | 3 | 1042 |
| 905338 | N/A | N/A | 7830 | 7845 | CACAAGAGACCT CATT | 15 | 1043 |
| 905370 | N/A | N/A | 7917 | 7932 | TATGGAATTGCA GATA | 85 | 1044 |
| 905402 | N/A | N/A | 7991 | 8006 | CAAGTCAGTACA GAGC | 93 | 1045 |
| 905434 | N/A | N/A | 8068 | 8083 | CCCACACATGTT TCAA | 58 | 1046 |
| 905466 | N/A | N/A | 8159 | 8174 | AGAATTTCCACT ATTT | 82 | 1047 |
| 905498 | N/A | N/A | 8308 | 8323 | TGGTTCAAAGC AGCA | 90 | 1048 |
| 905530 | N/A | N/A | 8377 | 8392 | TGGGTCAAACAC TTTA | 63 | 1049 |
| 905562 | N/A | N/A | 8445 | 8460 | GAAGTGAGCCTT CCAG | 60 | 1050 |
| 905594 | N/A | N/A | 8567 | 8582 | CCAGATGTTGAA GTCA | 76 | 1051 |
| 905626 | N/A | N/A | 8724 | 8739 | TCCTATTGTAAG AACA | 54 | 1052 |
| 905658 | N/A | N/A | 8821 | 8836 | CTCAGGTGACTA CATT | 87 | 1053 |
| 905690 | N/A | N/A | 8881 | 8896 | AGTCATTAGTGC TATA | 90 | 1054 |
| 905722 | N/A | N/A | 8949 | 8964 | GCCATTGCATAA | 29 | 1055 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|------|--|--|
| | | | | | GAGA | | |
|--|--|--|--|--|------|--|--|

Таблица 16

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 903419 | 17 | 32 | 510 | 525 | TACCGAGGAATT CGAA | 13 | 1056 |
| 903451 | 73 | 88 | 566 | 581 | CACCTCCAGTTA TGCG | 51 | 1057 |
| 903483 | 211 | 226 | N/A | N/A | AAAGTGCACTCA TCCA | 71 | 1058 |
| 903515 | 294 | 309 | 4769 | 4784 | AGGATCTCCAGT ATCT | 24 | 1059 |
| 903643 | 620 | 635 | 12711 | 12726 | CTTATGTTATCC TCAA | 81 | 1060 |
| 903675 | 662 | 677 | 12753 | 12768 | TTGTGGACCTTC TGAA | 58 | 1061 |
| 903707 | 734 | 749 | 12825 | 12840 | ATGCCGACGAGG GTCA | 49 | 1062 |
| 903739 | 801 | 816 | 12892 | 12907 | GATTCCCAACTC CATC | 10 | 1063 |
| 903771 | 842 | 857 | 12933 | 12948 | TAGTCCATGGTA CTGC | 4 | 1064 |
| 903803 | 896 | 911 | 12987 | 13002 | AGGCTTTTGATG ACCA | 24 | 1065 |
| 903835 | 1001 | 1016 | 13092 | 13107 | ATGTCCTTCCCA ATGC | 32 | 1066 |
| 903867 | 1053 | 1068 | 13144 | 13159 | TGAGGCATGCGG | 88 | 1067 |

| | | | | | TACT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903899 | 1115 | 1130 | 13206 | 13221 | ACCCTCTCCACC TGTT | 41 | 1068 |
| 903931 | 1205 | 1220 | 13296 | 13311 | TAGACTACATCC AGCA | 72 | 1069 |
| 903963 | 1338 | 1353 | 13429 | 13444 | GTCCGCCTGCAG AATC | 82 | 1070 |
| 903995 | 1701 | 1716 | 13792 | 13807 | AAAAGCGATGG CTCAC | 57 | 1071 |
| 904027 | 1791 | 1806 | 13882 | 13897 | GCTATGGAAATG CCAA | 90 | 1072 |
| 904059 | 1886 | 1901 | 13977 | 13992 | TCCAGTTCCCAT TTTT | 90 | 1073 |
| 904091 | 2264 | 2279 | 14355 | 14370 | CTCTCTATTCTTC CGT | 92 | 1074 |
| 904123 | 2404 | 2419 | 14495 | 14510 | GGAGGACATTGA ACCT | 62 | 1075 |
| 904155 | 2503 | 2518 | 14594 | 14609 | GCCGCTGCCTGA CTGA | 48 | 1076 |
| 904187 | 2589 | 2604 | 14680 | 14695 | CAGTGTTCAAGC AGGG | 83 | 1077 |
| 904219 | 2717 | 2732 | 14808 | 14823 | ACTTACCGGGTA AGAG | 49 | 1078 |
| 904251 | 2798 | 2813 | 14889 | 14904 | CTGGGCGGCGAC AAGA | 39 | 1079 |
| 904283 | N/A | N/A | 458 | 473 | GACCAAGCACA GCAA | 0 | 1080 |
| 904315 | N/A | N/A | 1342 | 1357 | CACCATTCTGCA ACGC | 74 | 1081 |
| 904347 | N/A | N/A | 767 | 782 | CAATCAGACTCA AGCC | 19 | 1082 |
| 904379 | N/A | N/A | 2053 | 2068 | CGTGACCACCTG | 16 | 1083 |

| | | | | | TCTT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904411 | N/A | N/A | 2721 | 2736 | GAGCTGGTGCCT CGGA | 30 | 1084 |
| 904443 | N/A | N/A | 4081 | 4096 | CCTCATTGCAAA TCCT | 96 | 1085 |
| 904475 | N/A | N/A | 4648 | 4663 | GCTCTGCAAATC TCTC | 15 | 1086 |
| 904507 | N/A | N/A | 5021 | 5036 | CCGTGTCACCCT AAGG | 54 | 1087 |
| 904539 | N/A | N/A | 5108 | 5123 | CCCCGCTGATTC CACT | 16 | 1088 |
| 904571 | N/A | N/A | 5235 | 5250 | CTCAGGTGGAAA CACC | 34 | 1089 |
| 904603 | N/A | N/A | 5337 | 5352 | GTCCAGTTAAGC TGGA | 9 | 1090 |
| 904635 | N/A | N/A | 5461 | 5476 | CCAGGTAGCCGT GTTA | 74 | 1091 |
| 904667 | N/A | N/A | 5655 | 5670 | ATGACTGAACTC AGCC | 32 | 1092 |
| 904699 | N/A | N/A | 5757 | 5772 | CCTCCAGTTTGC TGTT | 48 | 1093 |
| 904731 | N/A | N/A | 5798 | 5813 | AAACCTTGTCTC CGAC | 66 | 1094 |
| 904763 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTGCA ACCA | 96 | 1095 |
| 904795 | N/A | N/A | 5926 | 5941 | AGACCTCCCTAA ACTC | 8 | 1096 |
| 904827 | N/A | N/A | 5958 | 5973 | CAAGGCTAAGTT CCGG | 64 | 1097 |
| 904859 | N/A | N/A | 6106 | 6121 | AAGACAAGAAC CCCAA | 68 | 1098 |
| 904891 | N/A | N/A | 6198 | 6213 | CAAAACTGCATT | 50 | 1099 |

| | | | | | GCCC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904923 | N/A | N/A | 6242 | 6257 | ACCCACCCGCAC CACA | 16 | 1100 |
| 904955 | N/A | N/A | 6321 | 6336 | GAGATCCAACTC GGCG | 11 | 1101 |
| 904987 | N/A | N/A | 6371 | 6386 | GCCCACAGGATC CTGA | 0 | 1102 |
| 905051 | N/A | N/A | 6592 | 6607 | AACCCCCTGAAA CTGC | 65 | 1103 |
| 905083 | N/A | N/A | 6634 | 6649 | TTCCTGGACAGG CAAT | 31 | 1104 |
| 905115 | N/A | N/A | 6740 | 6755 | CAGGTTTGGATG GAAG | 74 | 1105 |
| 905147 | N/A | N/A | 6826 | 6841 | GGAAATGAACG CAATG | 91 | 1106 |
| 905179 | N/A | N/A | 6986 | 7001 | TGAGTGCTCTCG GCTT | 62 | 1107 |
| 905211 | N/A | N/A | 7116 | 7131 | GTACACGGCTCT CCAC | 7 | 1108 |
| 905243 | N/A | N/A | 7237 | 7252 | CTTGGGCACTCT CAGA | 44 | 1109 |
| 905275 | N/A | N/A | 7291 | 7306 | AAACTCCACAGC ATTG | 30 | 1110 |
| 905307 | N/A | N/A | 7467 | 7482 | CGCCCAAACCA TCAA | 44 | 1111 |
| 905339 | N/A | N/A | 7833 | 7848 | ACACACAAGAG ACCTC | 0 | 1112 |
| 905371 | N/A | N/A | 7918 | 7933 | TTATGGAATTGC AGAT | 93 | 1113 |
| 905403 | N/A | N/A | 7992 | 8007 | TCAAGTCAGTAC AGAG | 92 | 1114 |
| 905435 | N/A | N/A | 8070 | 8085 | CACCCACACATG | 49 | 1115 |

| | | | | | TTTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905467 | N/A | N/A | 8160 | 8175 | CAGAATTTCCAC TATT | 85 | 1116 |
| 905499 | N/A | N/A | 8309 | 8324 | TTGGTTCAAAG CAGC | 92 | 1117 |
| 905531 | N/A | N/A | 8378 | 8393 | TTGGGTCAAACA CTTT | 69 | 1118 |
| 905563 | N/A | N/A | 8448 | 8463 | CATGAAGTGAGC CTTC | 56 | 1119 |
| 905595 | N/A | N/A | 8568 | 8583 | GCCAGATGTTGA AGTC | 34 | 1120 |
| 905627 | N/A | N/A | 8725 | 8740 | GTCCTATTGTAA GAAC | 24 | 1121 |
| 905659 | N/A | N/A | 8822 | 8837 | ACTCAGGTGACT ACAT | 71 | 1122 |
| 905691 | N/A | N/A | 8882 | 8897 | GAGTCATTAGTG CTAT | 92 | 1123 |
| 905723 | N/A | N/A | 8951 | 8966 | CAGCCATTGCAT AAGA | 46 | 1124 |

Таблица 17

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 84 | 13 |
| 903420 | 18 | 33 | 511 | 526 | ATACCGAGGAAT TCGA | 5 | 1125 |
| 903452 | 74 | 89 | 567 | 582 | CCACCTCCAGTT | 70 | 1126 |

| | | | | | ATGC | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 903484 | 212 | 227 | 4505 | 4520 | AAAAGTGC ACTC ATCC | 65 | 1127 |
| 903516 | 295 | 310 | 4770 | 4785 | GAGGATCTCCAG TATC | 60 | 1128 |
| 903644 | 623 | 638 | 12714 | 12729 | CTTCTTATGTTA TCCT | 90 | 1129 |
| 903676 | 663 | 678 | 12754 | 12769 | TTTGTGGACCTT CTGA | 76 | 1130 |
| 903708 | 735 | 750 | 12826 | 12841 | CATGCCGACGAG GGTC | 25 | 1131 |
| 903740 | 805 | 820 | 12896 | 12911 | CTGTGATTCCCA ACTC | 66 | 1132 |
| 903772 | 843 | 858 | 12934 | 12949 | GTAGTCCATGGT ACTG | 15 | 1133 |
| 903804 | 897 | 912 | 12988 | 13003 | AAGGCTTTTGAT GACC | 64 | 1134 |
| 903836 | 1002 | 1017 | 13093 | 13108 | GATGTCCTTCCC AATG | 29 | 1135 |
| 903868 | 1054 | 1069 | 13145 | 13160 | CTGAGGCATGCG GTAC | 78 | 1136 |
| 903900 | 1116 | 1131 | 13207 | 13222 | AACCCTCTCCAC CTGT | 48 | 1137 |
| 903932 | 1206 | 1221 | 13297 | 13312 | GTAGACTACATC CAGC | 63 | 1138 |
| 903964 | 1339 | 1354 | 13430 | 13445 | GGTCCGCCTGCA GAAT | 70 | 1139 |
| 903996 | 1706 | 1721 | 13797 | 13812 | GGGTCAA AAGC GATGG | 94 | 1140 |
| 904028 | 1792 | 1807 | 13883 | 13898 | AGCTATGGAAAT GCCA | 62 | 1141 |
| 904060 | 1888 | 1903 | 13979 | 13994 | TCTCCAGT TCCC | 73 | 1142 |

| | | | | | ATTT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 904092 | 2270 | 2285 | 14361 | 14376 | AGCCTCCTCTCT ATTC | 49 | 1143 |
| 904124 | 2405 | 2420 | 14496 | 14511 | CGGAGGACATTG AACC | 89 | 1144 |
| 904156 | 2504 | 2519 | 14595 | 14610 | AGCCGCTGCCTG ACTG | 54 | 1145 |
| 904188 | 2590 | 2605 | 14681 | 14696 | TCAGTGTTCAAG CAGG | 92 | 1146 |
| 904220 | 2718 | 2733 | 14809 | 14824 | TACTTACCGGGT AAGA | 47 | 1147 |
| 904252 | 2799 | 2814 | 14890 | 14905 | CCTGGGCGGCGA CAAG | 53 | 1148 |
| 904284 | N/A | N/A | 459 | 474 | TGACCAAGCACA GCAA | 10 | 1149 |
| 904316 | N/A | N/A | 1343 | 1358 | GCACCATTCTGC AACG | 29 | 1150 |
| 904348 | N/A | N/A | 801 | 816 | TCTATAGTTTAA GAGC | 6 | 1151 |
| 904380 | N/A | N/A | 2437 | 2452 | TCCCGCCTCAGG GCTC | 22 | 1152 |
| 904412 | N/A | N/A | 2788 | 2803 | ACACCATCTCAT GAGC | 59 | 1153 |
| 904444 | N/A | N/A | 4200 | 4215 | GTTTTTACAATA GTGC | 97 | 1154 |
| 904476 | N/A | N/A | 4667 | 4682 | GCTTGCTTGAGC AGCC | 16 | 1155 |
| 904508 | N/A | N/A | 5022 | 5037 | GCCGTGTCACCC TAAG | 65 | 1156 |
| 904540 | N/A | N/A | 5109 | 5124 | CCCCGCTGATT CCAC | 43 | 1157 |
| 904572 | N/A | N/A | 5236 | 5251 | CCTCAGGTGGAA | 0 | 1158 |

| | | | | | ACAC | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|------|
| 904604 | N/A | N/A | 5338 | 5353 | GGTCCAGTTAAG CTGG | 12 | 1159 |
| 904636 | N/A | N/A | 5462 | 5477 | GCCAGGTAGCCG TGTT | 61 | 1160 |
| 904668 | N/A | N/A | 5656 | 5671 | GATGACTGAACT CAGC | 63 | 1161 |
| 904700 | N/A | N/A | 5760 | 5775 | CCTCCTCCAGTT TGCT | 50 | 1162 |
| 904732 | N/A | N/A | 5799 | 5814 | TAAACCTTGTCT CCGA | 87 | 1163 |
| 904764 | N/A | N/A | 5855 | 5870 | TTTGTAAAGTGC AACC | 94 | 1164 |
| 904796 | N/A | N/A | 5927 | 5942 | GAGACCTCCCTA AACT | 26 | 1165 |
| 904828 | N/A | N/A | 5959 | 5974 | GCAAGGCTAAGT TCCG | 97 | 1166 |
| 904860 | N/A | N/A | 6108 | 6123 | CAAAGACAAGA ACCCC | 68 | 1167 |
| 904892 | N/A | N/A | 6199 | 6214 | ACAAAACCTGCAT TGCC | 50 | 1168 |
| 904924 | N/A | N/A | 6254 | 6269 | ACTAAACCCAC ACCC | 6 | 1169 |
| 904956 | N/A | N/A | 6322 | 6337 | TGAGATCCAAC CGGC | 65 | 1170 |
| 904988 | N/A | N/A | 6372 | 6387 | GGCCCACAGGAT CCTG | 0 | 1171 |
| 905020 | N/A | N/A | 6536 | 6551 | CTTCTGTTAGAT ACAA | 93 | 1172 |
| 905052 | N/A | N/A | 6593 | 6608 | TAACCCCTGAA ACTG | 61 | 1173 |
| 905084 | N/A | N/A | 6635 | 6650 | ATTCCTGGACAG | 62 | 1174 |

| | | | | | GCAA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905116 | N/A | N/A | 6741 | 6756 | CCAGGTTTGGAT GGAA | 73 | 1175 |
| 905148 | N/A | N/A | 6827 | 6842 | GGGAAATGAAC GCAAT | 89 | 1176 |
| 905180 | N/A | N/A | 6987 | 7002 | CTGAGTGCTCTC GGCT | 77 | 1177 |
| 905212 | N/A | N/A | 7117 | 7132 | GGTACACGGCTC TCCA | 29 | 1178 |
| 905244 | N/A | N/A | 7238 | 7253 | TCTTGGGCACTC TCAG | 80 | 1179 |
| 905276 | N/A | N/A | 7298 | 7313 | ATGTCTCAAAC CCAC | 90 | 1180 |
| 905308 | N/A | N/A | 7468 | 7483 | CCGCCCAAACC ATCA | 58 | 1181 |
| 905340 | N/A | N/A | 7835 | 7850 | GCACACACAAG AGACC | 13 | 1182 |
| 905372 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGGAAT TGCA | 90 | 1183 |
| 905404 | N/A | N/A | 7994 | 8009 | ACTCAAGTCAGT ACAG | 87 | 1184 |
| 905436 | N/A | N/A | 8077 | 8092 | GTAATCACACCC ACAC | 50 | 1185 |
| 905468 | N/A | N/A | 8162 | 8177 | TTCAGAATTTC ACTA | 92 | 1186 |
| 905500 | N/A | N/A | 8310 | 8325 | ATTGGTTCAAAA GCAG | 85 | 1187 |
| 905532 | N/A | N/A | 8379 | 8394 | GTTGGGTCAAAC ACTT | 71 | 1188 |
| 905564 | N/A | N/A | 8449 | 8464 | ACATGAAGTGA GCCTT | 88 | 1189 |
| 905596 | N/A | N/A | 8620 | 8635 | TTTGGCACCTTC | 53 | 1190 |

| | | | | | ACCT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905628 | N/A | N/A | 8738 | 8753 | TTAGAGGGCTAG TGTC | 82 | 1191 |
| 905660 | N/A | N/A | 8823 | 8838 | AACTCAGGTGAC TACA | 68 | 1192 |
| 905692 | N/A | N/A | 8883 | 8898 | GGAGTCATTAGT GCTA | 82 | 1193 |
| 905724 | N/A | N/A | 8952 | 8967 | ACAGCCATTGCA TAAG | 50 | 1194 |

Таблица 18

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 87 | 13 |
| 903421 | 19 | 34 | 512 | 527 | TATACCGAGGAA TTCG | 23 | 1195 |
| 903453 | 75 | 90 | 568 | 583 | CCCACCTCCAGT TATG | 45 | 1196 |
| 903485 | 217 | 232 | 4510 | 4525 | CAAGGAAAAGT GCACT | 33 | 1197 |
| 903517 | 296 | 311 | 4771 | 4786 | TGAGGATCTCCA GTAT | 69 | 1198 |
| 903613 | 527 | 542 | 12618 | 12633 | TTCATGATCATT TGTC | 88 | 1199 |
| 903645 | 624 | 639 | 12715 | 12730 | CCTTCTTATGTT ATCC | 82 | 1200 |
| 903677 | 664 | 679 | 12755 | 12770 | CTTTGTGGACCT | 74 | 1201 |

| | | | | | TCTG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903709 | 736 | 751 | 12827 | 12842 | CCATGCCGACGA GGGT | 25 | 1202 |
| 903741 | 806 | 821 | 12897 | 12912 | GCTGTGATTCCC AACT | 59 | 1203 |
| 903773 | 844 | 859 | 12935 | 12950 | CGTAGTCCATGG TACT | 25 | 1204 |
| 903805 | 898 | 913 | 12989 | 13004 | CAAGGCTTTTGA TGAC | 88 | 1205 |
| 903837 | 1003 | 1018 | 13094 | 13109 | GGATGTCCTTCC CAAT | 46 | 1206 |
| 903869 | 1079 | 1094 | 13170 | 13185 | GGCTCAGTGACC CGGG | 17 | 1207 |
| 903901 | 1119 | 1134 | 13210 | 13225 | ATTAACCCTCTC CACC | 27 | 1208 |
| 903933 | 1207 | 1222 | 13298 | 13313 | GGTAGACTACAT CCAG | 59 | 1209 |
| 903965 | 1340 | 1355 | 13431 | 13446 | TGGTCCGCCTGC AGAA | 83 | 1210 |
| 904029 | 1793 | 1808 | 13884 | 13899 | CAGCTATGGAAA TGCC | 86 | 1211 |
| 904061 | 1890 | 1905 | 13981 | 13996 | ACTCTCCAGTTC CCAT | 88 | 1212 |
| 904093 | 2272 | 2287 | 14363 | 14378 | CAAGCCTCCTCT CTAT | 81 | 1213 |
| 904125 | 2407 | 2422 | 14498 | 14513 | TTCGGAGGACAT TGAA | 19 | 1214 |
| 904157 | 2505 | 2520 | 14596 | 14611 | AAGCCGCTGCCT GACT | 48 | 1215 |
| 904189 | 2591 | 2606 | 14682 | 14697 | TTCAGTGTTCAA GCAG | 92 | 1216 |
| 904253 | 2800 | 2815 | 14891 | 14906 | TCCTGGGCGGCG | 92 | 1217 |

| | | | | | ACAA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904317 | N/A | N/A | 1344 | 1359 | GGCACCATTCTG CAAC | 28 | 1218 |
| 904349 | N/A | N/A | 807 | 822 | CAACCCTCTATA GTTT | 12 | 1219 |
| 904381 | N/A | N/A | 2448 | 2463 | GGAGCCCTCCCT CCCG | 0 | 1220 |
| 904413 | N/A | N/A | 2821 | 2836 | TGTGTGATCCCC TAGG | 22 | 1221 |
| 904445 | N/A | N/A | 4206 | 4221 | GCCAGTGTTTTT ACAA | 72 | 1222 |
| 904477 | N/A | N/A | 4691 | 4706 | TGAGCCACCAGT GGAC | 0 | 1223 |
| 904541 | N/A | N/A | 5110 | 5125 | CCCCCGCTGAT TCCA | 31 | 1224 |
| 904573 | N/A | N/A | 5238 | 5253 | AGCCTCAGGTGG AAAC | 53 | 1225 |
| 904605 | N/A | N/A | 5339 | 5354 | GGGTCCAGTTAA GCTG | 14 | 1226 |
| 904669 | N/A | N/A | 5658 | 5673 | TAGATGACTGAA CTCA | 79 | 1227 |
| 904701 | N/A | N/A | 5761 | 5776 | GCCTCCTCCAGT TTGC | 34 | 1228 |
| 904733 | N/A | N/A | 5801 | 5816 | GATAAACCTTGT CTCC | 65 | 1229 |
| 904765 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAGTG CAAC | 73 | 1230 |
| 904797 | N/A | N/A | 5928 | 5943 | GGAGACCTCCCT AAAC | 33 | 1231 |
| 904829 | N/A | N/A | 5960 | 5975 | GGCAAGGCTAA GTCC | 91 | 1232 |
| 904861 | N/A | N/A | 6111 | 6126 | CAGCAAAGACA | 53 | 1233 |

| | | | | | AGAAC | | |
|--------|-----|-----|------|------|------------------------------|----|------|
| 904893 | N/A | N/A | 6201 | 6216 | GTACAAA ACTGC ATTG | 31 | 1234 |
| 904925 | N/A | N/A | 6255 | 6270 | CACTAAAC CCCA CACC | 26 | 1235 |
| 904957 | N/A | N/A | 6323 | 6338 | GTGAGAT CCAAC TCGG | 77 | 1236 |
| 904989 | N/A | N/A | 6374 | 6389 | TGGGCC CACAGG ATCC | 4 | 1237 |
| 905021 | N/A | N/A | 6537 | 6552 | ACTTCT GTTAGA TACA | 95 | 1238 |
| 905053 | N/A | N/A | 6594 | 6609 | GTAACCC CCTGA AACT | 45 | 1239 |
| 905085 | N/A | N/A | 6638 | 6653 | AACATTC CCTGGA CAGG | 31 | 1240 |
| 905117 | N/A | N/A | 6742 | 6757 | CCCAGG TTTGG A TGGA | 49 | 1241 |
| 905149 | N/A | N/A | 6828 | 6843 | AGGGAA ATGAA CGCAA | 86 | 1242 |
| 905181 | N/A | N/A | 6988 | 7003 | GCTGAG TGCTCT CGGC | 57 | 1243 |
| 905213 | N/A | N/A | 7118 | 7133 | GGGTAC ACGGCT CTCC | 38 | 1244 |
| 905245 | N/A | N/A | 7239 | 7254 | GTCTTGG GCACT CTCA | 89 | 1245 |
| 905277 | N/A | N/A | 7300 | 7315 | TAATGT CTCAAA CTCC | 90 | 1246 |
| 905309 | N/A | N/A | 7469 | 7484 | ACCGCC CAAAAC CATC | 57 | 1247 |
| 905341 | N/A | N/A | 7836 | 7851 | TGCACAC ACAAG AGAC | 0 | 1248 |
| 905373 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATT ATGGAA | 98 | 1249 |

| | | | | | TTGC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905405 | N/A | N/A | 7995 | 8010 | AACTCAAGTCAG TACA | 81 | 1250 |
| 905437 | N/A | N/A | 8081 | 8096 | CCCTGTAATCAC ACCC | 71 | 1251 |
| 905501 | N/A | N/A | 8311 | 8326 | TATTGGTTCAAA AGCA | 87 | 1252 |
| 905533 | N/A | N/A | 8381 | 8396 | CTGTTGGGTCAA ACAC | 41 | 1253 |
| 905565 | N/A | N/A | 8450 | 8465 | AACATGAAGTGA GCCT | 88 | 1254 |
| 905597 | N/A | N/A | 8621 | 8636 | TTTTGGCACCTT CACC | 76 | 1255 |
| 905629 | N/A | N/A | 8739 | 8754 | ATTAGAGGGCTA GTGT | 73 | 1256 |
| 905661 | N/A | N/A | 8824 | 8839 | AAACTCAGGTGA CTAC | 75 | 1257 |
| 905693 | N/A | N/A | 8884 | 8899 | TGGAGTCATTAG TGCT | 91 | 1258 |
| 905725 | N/A | N/A | 8953 | 8968 | AACAGCCATTGC ATAA | 10 | 1259 |

Таблица 19

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 74 | 13 |
| 903426 | 24 | 39 | 517 | 532 | CAAGATATACCG | 0 | 1260 |

| | | | | | AGGA | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903458 | 125 | 140 | 618 | 633 | TTCCCCTGGCAG AGAC | 3 | 1261 |
| 903490 | 253 | 268 | N/A | N/A | CCCTCGCTCCAG CTTC | 61 | 1262 |
| 903522 | 303 | 318 | 4778 | 4793 | CTTACTTTGAGG ATCT | 68 | 1263 |
| 903618 | 560 | 575 | 12651 | 12666 | TACTGCTGGCCT TTAT | 59 | 1264 |
| 903650 | 629 | 644 | 12720 | 12735 | CGGAGCCTTCTT ATGT | 30 | 1265 |
| 903682 | 670 | 685 | 12761 | 12776 | TGGTGCCTTTGT GGAC | 0 | 1266 |
| 903714 | 741 | 756 | 12832 | 12847 | CAGACCCATGCC GACG | 37 | 1267 |
| 903746 | 811 | 826 | 12902 | 12917 | AAGCGGCTGTGA TTCC | 60 | 1268 |
| 903778 | 850 | 865 | 12941 | 12956 | TCTTTCCGTAGT CCAT | 14 | 1269 |
| 903810 | 931 | 946 | 13022 | 13037 | CACCCAAAAACT CCCT | 59 | 1270 |
| 903842 | 1008 | 1023 | 13099 | 13114 | GGCACGGATGTC CTTC | 48 | 1271 |
| 903874 | 1084 | 1099 | 13175 | 13190 | AGATTGGCTCAG TGAC | 91 | 1272 |
| 903906 | 1127 | 1142 | 13218 | 13233 | CTGGGTTCATTA ACCC | 0 | 1273 |
| 903938 | 1212 | 1227 | 13303 | 13318 | CACGAGGTAGA CTACA | 56 | 1274 |
| 903970 | 1345 | 1360 | 13436 | 13451 | GTTCTTGGTCCG CCTG | 62 | 1275 |
| 904002 | 1741 | 1756 | 13832 | 13847 | ACCTCTTTATC | 91 | 1276 |

| | | | | | CCCC | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 904034 | 1799 | 1814 | 13890 | 13905 | TGTGCTCAGCTA TGGA | 84 | 1277 |
| 904066 | 1926 | 1941 | 14017 | 14032 | TTAGTCTAAAGT AAAC | 44 | 1278 |
| 904098 | 2284 | 2299 | 14375 | 14390 | TGCTGGTTCCTT CAAG | 76 | 1279 |
| 904130 | 2413 | 2428 | 14504 | 14519 | TCATTCTTCGGA GGAC | 73 | 1280 |
| 904162 | 2511 | 2526 | 14602 | 14617 | ATCAGGAAGCC GCTGC | 52 | 1281 |
| 904194 | 2609 | 2624 | 14700 | 14715 | ATGGCCCACCAC CTGC | 0 | 1282 |
| 904226 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTCTG ACTG | 96 | 1283 |
| 904258 | 2805 | 2820 | 14896 | 14911 | GTC AATCCTGGG CGGC | 63 | 1284 |
| 904322 | N/A | N/A | 1374 | 1389 | TCATGATTGCAA AGCT | 20 | 1285 |
| 904354 | N/A | N/A | 837 | 852 | AGCTTTGTGAAC CCAT | 10 | 1286 |
| 904386 | N/A | N/A | 2482 | 2497 | GCCCAAGCCCAG TCCA | 0 | 1287 |
| 904418 | N/A | N/A | 3410 | 3425 | AGGGTATATGAA AGTT | 77 | 1288 |
| 904450 | N/A | N/A | 4340 | 4355 | AGCCAGTGTGTA TTGC | 83 | 1289 |
| 904482 | N/A | N/A | 4733 | 4748 | TTGCACCCTTGA GGAG | 0 | 1290 |
| 904514 | N/A | N/A | 5058 | 5073 | GCTAGGTGCCAG GGTA | 78 | 1291 |
| 904546 | N/A | N/A | 5115 | 5130 | CCCCCCCCCCCG | 16 | 1292 |

| | | | | | CTGA | | |
|--------|-----|-----|------|------|------------------------|----|------|
| 904578 | N/A | N/A | 5303 | 5318 | ACATTCCCACAG GGCC | 0 | 1293 |
| 904610 | N/A | N/A | 5361 | 5376 | GGATGTGGCAA AGGAC | 54 | 1294 |
| 904642 | N/A | N/A | 5490 | 5505 | GCCCTATTGTGT GGCA | 0 | 1295 |
| 904674 | N/A | N/A | 5682 | 5697 | ATTTTCTTTGA CCGG | 64 | 1296 |
| 904706 | N/A | N/A | 5766 | 5781 | ACGAAGCCTCCT CCAG | 55 | 1297 |
| 904738 | N/A | N/A | 5807 | 5822 | TCACCCGATAAA CCTT | 82 | 1298 |
| 904770 | N/A | N/A | 5868 | 5883 | CCCAAACAGGC AGTTT | 57 | 1299 |
| 904802 | N/A | N/A | 5933 | 5948 | TATTCGGAGACC TCCC | 5 | 1300 |
| 904834 | N/A | N/A | 5965 | 5980 | ACCTGGGCAAG GCTAA | 52 | 1301 |
| 904866 | N/A | N/A | 6138 | 6153 | CTTACTCCACAC CTTA | 72 | 1302 |
| 904898 | N/A | N/A | 6206 | 6221 | GTTTGGTACAAA ACTG | 0 | 1303 |
| 904930 | N/A | N/A | 6261 | 6276 | TTGTCTCACTAA ACCC | 21 | 1304 |
| 904962 | N/A | N/A | 6330 | 6345 | AAGACCAGTGA GATCC | 50 | 1305 |
| 904994 | N/A | N/A | 6402 | 6417 | AACCACCTGTAG GGAC | 69 | 1306 |
| 905026 | N/A | N/A | 6542 | 6557 | TGGGTA CT TCTG TTAG | 62 | 1307 |
| 905058 | N/A | N/A | 6600 | 6615 | ACAGCTGTAACC | 13 | 1308 |

| | | | | | CCCT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905090 | N/A | N/A | 6680 | 6695 | TGGTGGATATAA AAGC | 39 | 1309 |
| 905122 | N/A | N/A | 6794 | 6809 | AGCGATTGTCTT GTTT | 72 | 1310 |
| 905154 | N/A | N/A | 6879 | 6894 | TGCCGTGGCAAC TCTG | 6 | 1311 |
| 905186 | N/A | N/A | 7037 | 7052 | GTTTTTCCTCAG TCCC | 69 | 1312 |
| 905218 | N/A | N/A | 7159 | 7174 | GGCACCTCCATG TTGC | 0 | 1313 |
| 905250 | N/A | N/A | 7244 | 7259 | TGCTGGTCTTGG GCAC | 17 | 1314 |
| 905282 | N/A | N/A | 7339 | 7354 | CCTTATAGCTTA CCTG | 64 | 1315 |
| 905314 | N/A | N/A | 7475 | 7490 | AGAGTCACCGCC CAAA | 58 | 1316 |
| 905346 | N/A | N/A | 7843 | 7858 | CTTGCCGTGCAC ACAC | 10 | 1317 |
| 905378 | N/A | N/A | 7939 | 7954 | TGGTTTGCAGGG ATCT | 56 | 1318 |
| 905410 | N/A | N/A | 8001 | 8016 | ACAAAGAACTC AAGTC | 55 | 1319 |
| 905442 | N/A | N/A | 8088 | 8103 | GACTGCTCCCTG TAAT | 0 | 1320 |
| 905474 | N/A | N/A | 8175 | 8190 | ATGTGTTTAGGC ATTC | 81 | 1321 |
| 905506 | N/A | N/A | 8327 | 8342 | CATTGGGTTATG AAAT | 48 | 1322 |
| 905538 | N/A | N/A | 8386 | 8401 | CATGCCTGTTGG GTCA | 46 | 1323 |
| 905570 | N/A | N/A | 8460 | 8475 | GCTCAGCACCAA | 0 | 1324 |

| | | | | | CATG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905602 | N/A | N/A | 8631 | 8646 | ACTCCAACCCTT TTGG | 10 | 1325 |
| 905634 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAGAG GGCT | 85 | 1326 |
| 905666 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAAACT CAGG | 62 | 1327 |
| 905698 | N/A | N/A | 8893 | 8908 | CTTGTTTTATGG AGTC | 97 | 1328 |
| 905730 | N/A | N/A | 8960 | 8975 | AGTGCATAACAG CCAT | 9 | 1329 |

Таблица 20

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCA GCATT | 74 | 13 |
| 903427 | 25 | 40 | 518 | 533 | CCAAGATATACC GAGG | 12 | 1330 |
| 903459 | 129 | 144 | 622 | 637 | AATCTTCCCCTG GCAG | 13 | 1331 |
| 903491 | 254 | 269 | N/A | N/A | ACCCTCGCTCCA GCTT | 50 | 1332 |
| 903523 | 306 | 321 | 4781 | 4796 | GGGCTTACTTTG AGGA | 0 | 1333 |
| 903619 | 561 | 576 | 12652 | 12667 | GTA CTGCTGGCC TTTA | 47 | 1334 |
| 903651 | 630 | 645 | 12721 | 12736 | ACGGAGCCTTCT | 34 | 1335 |

| | | | | | TATG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903683 | 671 | 686 | 12762 | 12777 | GTGGTGCCTTTG TGGA | 0 | 1336 |
| 903715 | 742 | 757 | 12833 | 12848 | CCAGACCCATGC CGAC | 49 | 1337 |
| 903747 | 812 | 827 | 12903 | 12918 | AAAGCGGCTGT GATTC | 29 | 1338 |
| 903779 | 851 | 866 | 12942 | 12957 | TTCTTTCCGTAG TCCA | 38 | 1339 |
| 903811 | 932 | 947 | 13023 | 13038 | TCACCCAAAAC TCCC | 72 | 1340 |
| 903843 | 1010 | 1025 | 13101 | 13116 | AGGGCACGGAT GTCCT | 3 | 1341 |
| 903875 | 1085 | 1100 | 13176 | 13191 | GAGATTGGCTCA GTGA | 69 | 1342 |
| 903907 | 1128 | 1143 | 13219 | 13234 | GCTGGGTTCATT AACC | 6 | 1343 |
| 903939 | 1230 | 1245 | 13321 | 13336 | TAAGTGCTTTGA TTCG | 89 | 1344 |
| 903971 | 1346 | 1361 | 13437 | 13452 | AGTTCTTGGTCC GCCT | 52 | 1345 |
| 904003 | 1742 | 1757 | 13833 | 13848 | CACCCTCTTTAT CCCC | 85 | 1346 |
| 904035 | 1800 | 1815 | 13891 | 13906 | CTGTGCTCAGCT ATGG | 73 | 1347 |
| 904067 | 1928 | 1943 | 14019 | 14034 | CTTTAGTCTAAA GTAA | 16 | 1348 |
| 904099 | 2334 | 2349 | 14425 | 14440 | ACTCTTGGGCTT TCTC | 91 | 1349 |
| 904131 | 2414 | 2429 | 14505 | 14520 | TTCATTCTTCGG AGGA | 63 | 1350 |
| 904163 | 2512 | 2527 | 14603 | 14618 | CATCAGGAAGC | 23 | 1351 |

| | | | | | CGCTG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 904195 | 2612 | 2627 | 14703 | 14718 | GCCATGGCCCAC CACC | 0 | 1352 |
| 904227 | 2744 | 2759 | 14835 | 14850 | GCTTTCATGCTA ATTT | 40 | 1353 |
| 904259 | 2806 | 2821 | 14897 | 14912 | GGTCAATCCTGG GCGG | 58 | 1354 |
| 904323 | N/A | N/A | 1375 | 1390 | CTCATGATTGCA AAGC | 69 | 1355 |
| 904355 | N/A | N/A | 869 | 884 | CTCAGCAGTCAA AACC | 24 | 1356 |
| 904387 | N/A | N/A | 2515 | 2530 | GTTCTAGAGA AGCC | 25 | 1357 |
| 904419 | N/A | N/A | 3411 | 3426 | GAGGGTATATG AAAGT | 59 | 1358 |
| 904451 | N/A | N/A | 4351 | 4366 | TAGCTGGTGATA GCCA | 27 | 1359 |
| 904483 | N/A | N/A | 4735 | 4750 | TGTTGCACCCTT GAGG | 23 | 1360 |
| 904515 | N/A | N/A | 5064 | 5079 | TCATTTGCTAGG TGCC | 84 | 1361 |
| 904547 | N/A | N/A | 5172 | 5187 | GGTCAACCTCCT CTCC | 3 | 1362 |
| 904579 | N/A | N/A | 5304 | 5319 | TACATTCCCACA GGGC | 23 | 1363 |
| 904611 | N/A | N/A | 5379 | 5394 | CGCCAGGTCACA CAGA | 69 | 1364 |
| 904643 | N/A | N/A | 5491 | 5506 | GGCCCTATTGTG TGCC | 0 | 1365 |
| 904675 | N/A | N/A | 5683 | 5698 | GATTTTCTTTG ACCG | 95 | 1366 |
| 904707 | N/A | N/A | 5767 | 5782 | CACGAAGCCTCC | 38 | 1367 |

| | | | | | TCCA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904739 | N/A | N/A | 5808 | 5823 | TTCACCCGATAA ACCT | 69 | 1368 |
| 904771 | N/A | N/A | 5869 | 5884 | ACCCAAACAGG CAGTT | 2 | 1369 |
| 904803 | N/A | N/A | 5934 | 5949 | GTATTCGGAGAC CTCC | 25 | 1370 |
| 904835 | N/A | N/A | 5966 | 5981 | AACCTGGGCAA GGCTA | 21 | 1371 |
| 904867 | N/A | N/A | 6140 | 6155 | TGCTTACTCCAC ACCT | 65 | 1372 |
| 904899 | N/A | N/A | 6210 | 6225 | CCATGTTTGGTA CAAA | 61 | 1373 |
| 904931 | N/A | N/A | 6262 | 6277 | CTTGTCTCACTA AACC | 30 | 1374 |
| 904963 | N/A | N/A | 6331 | 6346 | TAAGACCAGTG AGATC | 41 | 1375 |
| 904995 | N/A | N/A | 6403 | 6418 | AAACCACCTGTA GGGA | 42 | 1376 |
| 905027 | N/A | N/A | 6543 | 6558 | ATGGGTACTTCT GTTA | 79 | 1377 |
| 905059 | N/A | N/A | 6604 | 6619 | TAGAACAGCTGT AACC | 48 | 1378 |
| 905091 | N/A | N/A | 6682 | 6697 | GCTGGTGGATAT AAAA | 0 | 1379 |
| 905123 | N/A | N/A | 6795 | 6810 | GAGCGATTGTCT TGTT | 89 | 1380 |
| 905155 | N/A | N/A | 6880 | 6895 | TTGCCGTGGCAA CTCT | 0 | 1381 |
| 905187 | N/A | N/A | 7038 | 7053 | AGTTTTTCCTCA GTCC | 56 | 1382 |
| 905219 | N/A | N/A | 7160 | 7175 | AGGCACCTCCAT | 11 | 1383 |

| | | | | | GTTG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905251 | N/A | N/A | 7256 | 7271 | GGAGATTCCTCC TGCT | 0 | 1384 |
| 905283 | N/A | N/A | 7340 | 7355 | CCCTTATAGCTT ACCT | 64 | 1385 |
| 905315 | N/A | N/A | 7476 | 7491 | GAGAGTCACCG CCCAA | 65 | 1386 |
| 905347 | N/A | N/A | 7844 | 7859 | TCTTGCCGTGCA CACA | 26 | 1387 |
| 905379 | N/A | N/A | 7940 | 7955 | GTGGTTTGCAGG GATC | 82 | 1388 |
| 905411 | N/A | N/A | 8006 | 8021 | GGTCTACAAAG AACTC | 42 | 1389 |
| 905443 | N/A | N/A | 8089 | 8104 | GGACTGCTCCCT GTAA | 17 | 1390 |
| 905475 | N/A | N/A | 8176 | 8191 | GATGTGTTTAGG CATT | 84 | 1391 |
| 905507 | N/A | N/A | 8329 | 8344 | ATCATTGGGTTA TGAA | 15 | 1392 |
| 905539 | N/A | N/A | 8387 | 8402 | ACATGCCTGTTG GGTC | 48 | 1393 |
| 905571 | N/A | N/A | 8461 | 8476 | AGCTCAGCACCA ACAT | 22 | 1394 |
| 905603 | N/A | N/A | 8632 | 8647 | GACTCCAACCCT TTTG | 19 | 1395 |
| 905635 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTAGA GGGC | 80 | 1396 |
| 905667 | N/A | N/A | 8832 | 8847 | GAAGCTTTAAAC TCAG | 83 | 1397 |
| 905699 | N/A | N/A | 8894 | 8909 | ACTTGTTTTATG GAGT | 30 | 1398 |
| 905731 | N/A | N/A | 8961 | 8976 | GAGTGCATAAC | 9 | 1399 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-------|--|--|
| | | | | | AGCCA | | |
|--|--|--|--|--|-------|--|--|

Таблица 21

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 84 | 13 |
| 903436 | 41 | 56 | 534 | 549 | ACAGGTCCTCCA GTCC | 37 | 1400 |
| 903468 | 154 | 169 | 2364 | 2379 | TGTCGCTGCAGG GCCT | 35 | 1401 |
| 903500 | 263 | 278 | 12661 | 12676 | TTTTGTTGCACC CTCG | 84 | 1402 |
| 903532 | 346 | 361 | N/A | N/A | TGCTCTCTGGGT CCAT | 8 | 1403 |
| 903628 | 570 | 585 | N/A | N/A | CCAGTTTCTGTA CTGC | 23 | 1404 |
| 903660 | 642 | 657 | 12733 | 12748 | ATCTGCAAGGGC ACGG | 39 | 1405 |
| 903692 | 680 | 695 | 12771 | 12786 | TTGGCGATGGTG GTGC | 0 | 1406 |
| 903724 | 758 | 773 | 12849 | 12864 | CCCTCTGTGAAG GGTG | 0 | 1407 |
| 903756 | 824 | 839 | 12915 | 12930 | GTAATCCCGGTC AAAG | 41 | 1408 |
| 903788 | 862 | 877 | 12953 | 12968 | GTGTCCACCACT TCTT | 18 | 1409 |
| 903820 | 968 | 983 | 13059 | 13074 | GTATTGCCAGCT | 94 | 1410 |

| | | | | | AAGG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903852 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCTCT GGCT | 74 | 1411 |
| 903884 | 1097 | 1112 | 13188 | 13203 | CCGCTTTCAGCT GAGA | 39 | 1412 |
| 903916 | 1158 | 1173 | 13249 | 13264 | GAGCTTGACTCC TCTG | 5 | 1413 |
| 903948 | 1241 | 1256 | 13332 | 13347 | GCCCCCTCATGT AAGT | 11 | 1414 |
| 903980 | 1382 | 1397 | 13473 | 13488 | ATATCTCTCCTG GTGG | 69 | 1415 |
| 904012 | 1755 | 1770 | 13846 | 13861 | ATAAACTTTACC TCAC | 62 | 1416 |
| 904044 | 1842 | 1857 | 13933 | 13948 | CTTCTCCTTGCT GCAC | 84 | 1417 |
| 904076 | 1949 | 1964 | 14040 | 14055 | CACCCGGCCCCC CAAT | 36 | 1418 |
| 904108 | 2348 | 2363 | 14439 | 14454 | ATCCAAGTGTTC TAAC | 64 | 1419 |
| 904140 | 2486 | 2501 | 14577 | 14592 | ATATGCCCCCAG GAGG | 40 | 1420 |
| 904172 | 2527 | 2542 | 14618 | 14633 | CACCCCAATGAC CATC | 63 | 1421 |
| 904204 | 2679 | 2694 | 14770 | 14785 | TGGTTCTCACAT ACTC | 91 | 1422 |
| 904236 | 2777 | 2792 | 14868 | 14883 | CTAGAGATCTGA GCTT | 14 | 1423 |
| 904268 | 2846 | 2861 | 14937 | 14952 | CAGCTTGATGAG TAGG | 21 | 1424 |
| 904300 | N/A | N/A | 2354 | 2369 | GGGCCTCCTCCT TGAG | 2 | 1425 |
| 904364 | N/A | N/A | 1115 | 1130 | AAGTTGGTGCTC | 8 | 1426 |

| | | | | | AGAC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904396 | N/A | N/A | 2572 | 2587 | ACAGCGGGTCCT CCCT | 60 | 1427 |
| 904428 | N/A | N/A | 3809 | 3824 | TCGCATAAAACT TTGC | 43 | 1428 |
| 904460 | N/A | N/A | 4464 | 4479 | CAGAGGACGGG CAGCC | 0 | 1429 |
| 904492 | N/A | N/A | 4914 | 4929 | AGTCCATCCGGG TTCT | 27 | 1430 |
| 904524 | N/A | N/A | 5074 | 5089 | CCCACTTGAGTC ATTT | 67 | 1431 |
| 904556 | N/A | N/A | 5201 | 5216 | AGAGCGGGAGG TGACA | 25 | 1432 |
| 904588 | N/A | N/A | 5314 | 5329 | TCAGGCCCGATA CATT | 0 | 1433 |
| 904620 | N/A | N/A | 5415 | 5430 | ATTATTCTCATG GTAC | 73 | 1434 |
| 904652 | N/A | N/A | 5500 | 5515 | CCTTAGGGAGGC CCTA | 16 | 1435 |
| 904684 | N/A | N/A | 5702 | 5717 | AAAATTCTATTG GGCC | 0 | 1436 |
| 904716 | N/A | N/A | 5779 | 5794 | TTTTCACCATAG CACG | 87 | 1437 |
| 904748 | N/A | N/A | 5828 | 5843 | GTCCTTACTGCA GTTT | 95 | 1438 |
| 904780 | N/A | N/A | 5891 | 5906 | CAGGGATTTTCC AACA | 77 | 1439 |
| 904812 | N/A | N/A | 5943 | 5958 | GTCTCACCTGTA TTCG | 34 | 1440 |
| 904844 | N/A | N/A | 6022 | 6037 | TTGCACTAAAAG CTGA | 62 | 1441 |
| 904876 | N/A | N/A | 6153 | 6168 | CCAGAAATCCTT | 35 | 1442 |

| | | | | | ATGC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904908 | N/A | N/A | 6223 | 6238 | GTTCCATGTATG CCCA | 85 | 1443 |
| 904940 | N/A | N/A | 6280 | 6295 | ACACTCAATCAT ACCC | 64 | 1444 |
| 904972 | N/A | N/A | 6341 | 6356 | CCAATTCAGCTA AGAC | 73 | 1445 |
| 905004 | N/A | N/A | 6414 | 6429 | AGGAGTTGCTGA AACC | 69 | 1446 |
| 905036 | N/A | N/A | 6553 | 6568 | GTCATATCAGAT GGGT | 92 | 1447 |
| 905068 | N/A | N/A | 6616 | 6631 | CTACGAGGCCTT TAGA | 23 | 1448 |
| 905100 | N/A | N/A | 6721 | 6736 | CCTCTGGCACTA AATC | 40 | 1449 |
| 905132 | N/A | N/A | 6804 | 6819 | TGGCTGGGCGAG CGAT | 38 | 1450 |
| 905164 | N/A | N/A | 6889 | 6904 | CTGACTTGGTTG CCGT | 60 | 1451 |
| 905196 | N/A | N/A | 7080 | 7095 | GGGCCTGTTATT AAAC | 0 | 1452 |
| 905228 | N/A | N/A | 7169 | 7184 | TGATCCTTGAGG CACC | 28 | 1453 |
| 905260 | N/A | N/A | 7270 | 7285 | AACTACCATGCA AAGG | 38 | 1454 |
| 905292 | N/A | N/A | 7380 | 7395 | ACTCCTTATGTT TTGA | 94 | 1455 |
| 905324 | N/A | N/A | 7485 | 7500 | CCAGACAGCGA GAGTC | 78 | 1456 |
| 905356 | N/A | N/A | 7862 | 7877 | GCATGATGTAAA ATTG | 6 | 1457 |
| 905388 | N/A | N/A | 7975 | 7990 | AGGATTACTCCT | 0 | 1458 |

| | | | | | GAAG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905420 | N/A | N/A | 8017 | 8032 | AAATAATGGTAG GTCT | 77 | 1459 |
| 905452 | N/A | N/A | 8120 | 8135 | GGTATATTCCTG ACCA | 25 | 1460 |
| 905484 | N/A | N/A | 8185 | 8200 | TGGAATCCAGAT GTGT | 65 | 1461 |
| 905516 | N/A | N/A | 8340 | 8355 | AATATCAACACA TCAT | 82 | 1462 |
| 905548 | N/A | N/A | 8409 | 8424 | CCAGTGATCACT TCCA | 78 | 1463 |
| 905580 | N/A | N/A | 8517 | 8532 | AACATTGAAACA CCAG | 94 | 1464 |
| 905612 | N/A | N/A | 8665 | 8680 | AGCTTCCATAAG CCAG | 12 | 1465 |
| 905644 | N/A | N/A | 8756 | 8771 | GGTAGGGCTCTA ATTC | 60 | 1466 |
| 905676 | N/A | N/A | 8867 | 8882 | TAGAGGGAATTG TGTG | 61 | 1467 |
| 905708 | N/A | N/A | 8907 | 8922 | GCTGTGATGTGG GACT | 89 | 1468 |
| 905740 | N/A | N/A | 8971 | 8986 | GAAAGTGTGGG AGTGC | 8 | 1469 |

Таблица 22

Подавление mRNA APOL1 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG | 82 | 13 |

| | | | | | CATT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903437 | 42 | 57 | 535 | 550 | GACAGGTCCTCC AGTC | 14 | 1470 |
| 903469 | 155 | 170 | 2365 | 2380 | ATGTCGCTGCAG GGCC | 18 | 1471 |
| 903533 | 349 | 364 | N/A | N/A | TACTGCTCTCTG GGTC | 33 | 1472 |
| 903629 | 571 | 586 | 12662 | 12677 | ACCAGTTTCTGT ACTG | 4 | 1473 |
| 903661 | 643 | 658 | 12734 | 12749 | CATCTGCAAGGG CACG | 43 | 1474 |
| 903693 | 681 | 696 | 12772 | 12787 | ATTGGCGATGGT GGTG | 27 | 1475 |
| 903725 | 759 | 774 | 12850 | 12865 | TCCCTCTGTGAA GGGT | 0 | 1476 |
| 903757 | 827 | 842 | 12918 | 12933 | CTGGTAATCCCG GTCA | 63 | 1477 |
| 903789 | 863 | 878 | 12954 | 12969 | TGTGTCCACCAC TTCT | 39 | 1478 |
| 903821 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCAGC TAAG | 98 | 1479 |
| 903853 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGGCTC TGGC | 91 | 1480 |
| 903885 | 1098 | 1113 | 13189 | 13204 | ACCGCTTTCAGC TGAG | 10 | 1481 |
| 903917 | 1159 | 1174 | 13250 | 13265 | TGAGCTTGACTC CTCT | 6 | 1482 |
| 903949 | 1242 | 1257 | 13333 | 13348 | TGCCCCCTCATG TAAG | 46 | 1483 |
| 903981 | 1384 | 1399 | 13475 | 13490 | GCATATCTCTCC TGGT | 81 | 1484 |
| 904013 | 1764 | 1779 | 13855 | 13870 | CTCAGTTCCATA | 87 | 1485 |

| | | | | | AACT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 904045 | 1844 | 1859 | 13935 | 13950 | GCCTTCTCCTTG CTGC | 57 | 1486 |
| 904077 | 1950 | 1965 | 14041 | 14056 | ACACCCGGCCCC CCAA | 49 | 1487 |
| 904109 | 2349 | 2364 | 14440 | 14455 | TATCCAAGTGT CTAA | 68 | 1488 |
| 904141 | 2487 | 2502 | 14578 | 14593 | GATATGCCCCCA GGAG | 84 | 1489 |
| 904173 | 2528 | 2543 | 14619 | 14634 | CCACCCCAATGA CCAT | 67 | 1490 |
| 904205 | 2680 | 2695 | 14771 | 14786 | TTGGTTCTCACA TACT | 84 | 1491 |
| 904237 | 2778 | 2793 | 14869 | 14884 | TCTAGAGATCTG AGCT | 20 | 1492 |
| 904269 | 2847 | 2862 | 14938 | 14953 | CCAGCTTGATGA GTAG | 30 | 1493 |
| 904365 | N/A | N/A | 1116 | 1131 | CAAGTTGGTGCT CAGA | 0 | 1494 |
| 904397 | N/A | N/A | 2583 | 2598 | TCAACTAGGATA CAGC | 82 | 1495 |
| 904429 | N/A | N/A | 3817 | 3832 | ATCCTTCTTCGC ATAA | 80 | 1496 |
| 904461 | N/A | N/A | 4467 | 4482 | AATCAGAGGAC GGCA | 5 | 1497 |
| 904493 | N/A | N/A | 4916 | 4931 | CTAGTCCATCCG GGTT | 49 | 1498 |
| 904525 | N/A | N/A | 5075 | 5090 | CCCCACTTGAGT CATT | 57 | 1499 |
| 904557 | N/A | N/A | 5202 | 5217 | CAGAGCGGGAG GTGAC | 24 | 1500 |
| 904589 | N/A | N/A | 5315 | 5330 | ATCAGGCCCGAT | 0 | 1501 |

| | | | | | ACAT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904621 | N/A | N/A | 5436 | 5451 | CTCAAGACAACA TGGG | 43 | 1502 |
| 904653 | N/A | N/A | 5501 | 5516 | CCCTTAGGGAGG CCCT | 13 | 1503 |
| 904685 | N/A | N/A | 5721 | 5736 | CTTACTCAATTA ACTC | 77 | 1504 |
| 904717 | N/A | N/A | 5782 | 5797 | ACTTTTTCACCA TAGC | 94 | 1505 |
| 904749 | N/A | N/A | 5829 | 5844 | TGTCCTTACTGC AGTT | 82 | 1506 |
| 904781 | N/A | N/A | 5892 | 5907 | CCAGGGATTTTC CAAC | 69 | 1507 |
| 904813 | N/A | N/A | 5944 | 5959 | GGTCTCACCTGT ATTC | 32 | 1508 |
| 904845 | N/A | N/A | 6023 | 6038 | TTTGCCTAAAA GCTG | 67 | 1509 |
| 904877 | N/A | N/A | 6154 | 6169 | CCCAGAAATCCT TATG | 37 | 1510 |
| 904909 | N/A | N/A | 6224 | 6239 | CGTTCCATGTAT GCCC | 93 | 1511 |
| 904941 | N/A | N/A | 6281 | 6296 | CACACTCAATCA TACC | 22 | 1512 |
| 904973 | N/A | N/A | 6343 | 6358 | GGCCAATTCAGC TAAG | 7 | 1513 |
| 905069 | N/A | N/A | 6617 | 6632 | CCTACGAGGCCT TTAG | 59 | 1514 |
| 905101 | N/A | N/A | 6722 | 6737 | ACCTCTGGCACT AAAT | 59 | 1515 |
| 905133 | N/A | N/A | 6805 | 6820 | TTGGCTGGGCGA GCGA | 61 | 1516 |
| 905165 | N/A | N/A | 6890 | 6905 | GCTGACTTGGTT | 10 | 1517 |

| | | | | | GCCG | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905197 | N/A | N/A | 7081 | 7096 | TGGGCCTGTTAT TAAA | 14 | 1518 |
| 905229 | N/A | N/A | 7170 | 7185 | CTGATCCTTGAG GCAC | 72 | 1519 |
| 905261 | N/A | N/A | 7271 | 7286 | CAACTACCATGC AAAG | 53 | 1520 |
| 905293 | N/A | N/A | 7381 | 7396 | AACTCCTTATGT TTTG | 89 | 1521 |
| 905325 | N/A | N/A | 7486 | 7501 | TCCAGACAGCGA GAGT | 83 | 1522 |
| 905357 | N/A | N/A | 7863 | 7878 | GGCATGATGTAA AATT | 33 | 1523 |
| 905389 | N/A | N/A | 7977 | 7992 | GCAGGATTACTC CTGA | 10 | 1524 |
| 905421 | N/A | N/A | 8053 | 8068 | ACAGTGAAACA AGCAA | 93 | 1525 |
| 905453 | N/A | N/A | 8121 | 8136 | TGGTATATTCCT GACC | 35 | 1526 |
| 905485 | N/A | N/A | 8201 | 8216 | CCTTAATGTAAA TTCC | 90 | 1527 |
| 905517 | N/A | N/A | 8345 | 8360 | ATGTGAATATCA ACAC | 74 | 1528 |
| 905549 | N/A | N/A | 8410 | 8425 | CCCAGTGATCAC TTCC | 78 | 1529 |
| 905581 | N/A | N/A | 8518 | 8533 | GAACATTGAAAC ACCA | 93 | 1530 |
| 905613 | N/A | N/A | 8666 | 8681 | CAGCTTCCATAA GCCA | 30 | 1531 |
| 905645 | N/A | N/A | 8767 | 8782 | GAGATCACAAG GGTAG | 98 | 1532 |
| 905677 | N/A | N/A | 8868 | 8883 | ATAGAGGGAATT | 45 | 1533 |

| | | | | | GTGT | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 905709 | N/A | N/A | 8908 | 8923 | AGCTGTGATGTG GGAC | 63 | 1534 |
| 905741 | N/A | N/A | 8978 | 8993 | GTTGGAGGAAA GTGTG | 19 | 1535 |
| 905773 | N/A | N/A | 9795 | 9810 | TCTGACATAAGC CCAG | 0 | 1536 |
| 905805 | N/A | N/A | 10425 | 10440 | AGAACCACCTAT ATAA | 60 | 1537 |

Таблица 23

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

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 88 | 13 |
| 903422 | 20 | 35 | 513 | 528 | ATATACCGAGGA ATTC | 7 | 1538 |
| 903454 | 77 | 92 | 570 | 585 | ATCCCACCTCCA GTТА | 49 | 1539 |
| 903486 | 218 | 233 | 4511 | 4526 | CCAAGGAAAAG TGCAC | 47 | 1540 |
| 903518 | 297 | 312 | 4772 | 4787 | TTGAGGATCTCC AGTA | 55 | 1541 |
| 903614 | 543 | 558 | 12634 | 12649 | GTGCCAGTTTTT GTCT | 0 | 1542 |
| 903646 | 625 | 640 | 12716 | 12731 | GCCTTCTTATGT TATC | 30 | 1543 |
| 903678 | 665 | 680 | 12756 | 12771 | CCTTTGTGGACC | 71 | 1544 |

| | | | | | TTCT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903710 | 737 | 752 | 12828 | 12843 | CCCATGCCGACG AGGG | 11 | 1545 |
| 903742 | 807 | 822 | 12898 | 12913 | GGCTGTGATTCC CAAC | 28 | 1546 |
| 903774 | 845 | 860 | 12936 | 12951 | CCGTAGTCCATG GTAC | 11 | 1547 |
| 903806 | 902 | 917 | 12993 | 13008 | TTGTCAAGGCTT TTGA | 69 | 1548 |
| 903838 | 1004 | 1019 | 13095 | 13110 | CGGATGTCCTTC CCAA | 23 | 1549 |
| 903870 | 1080 | 1095 | 13171 | 13186 | TGGCTCAGTGAC CCGG | 31 | 1550 |
| 903902 | 1122 | 1137 | 13213 | 13228 | TTCATTAACCCT CTCC | 74 | 1551 |
| 903934 | 1208 | 1223 | 13299 | 13314 | AGGTAGACTACA TCCA | 40 | 1552 |
| 903966 | 1341 | 1356 | 13432 | 13447 | TTGGTCCGCCTG CAGA | 64 | 1553 |
| 903998 | 1708 | 1723 | 13799 | 13814 | TTGGGTCAAAAG CGAT | 92 | 1554 |
| 904030 | 1794 | 1809 | 13885 | 13900 | TCAGCTATGGAA ATGC | 93 | 1555 |
| 904062 | 1921 | 1936 | 14012 | 14027 | CTAAAGTAAACT GCTT | 63 | 1556 |
| 904094 | 2279 | 2294 | 14370 | 14385 | GTCCTTCAAGC CTCC | 92 | 1557 |
| 904126 | 2408 | 2423 | 14499 | 14514 | CTTCGGAGGACA TTGA | 70 | 1558 |
| 904158 | 2506 | 2521 | 14597 | 14612 | GAAGCCGCTGCC TGAC | 78 | 1559 |
| 904190 | 2594 | 2609 | 14685 | 14700 | CCCTTCAGTGTT | 89 | 1560 |

| | | | | | CAAG | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 904222 | 2720 | 2735 | 14811 | 14826 | TTTACTTACCGG GTAA | 22 | 1561 |
| 904254 | 2801 | 2816 | 14892 | 14907 | ATCCTGGGCGGC GACA | 84 | 1562 |
| 904318 | N/A | N/A | 1345 | 1360 | AGGCACCATTCT GCAA | 29 | 1563 |
| 904350 | N/A | N/A | 820 | 835 | TGAGCTGTTTCC CCAA | 39 | 1564 |
| 904382 | N/A | N/A | 2474 | 2489 | CCAGTCCAATTG TGCA | 43 | 1565 |
| 904414 | N/A | N/A | 2828 | 2843 | TGTTCACTGTGT GATC | 74 | 1566 |
| 904446 | N/A | N/A | 4306 | 4321 | GCCTCTTACATG TGTC | 52 | 1567 |
| 904478 | N/A | N/A | 4693 | 4708 | TGTGAGCCACCA GTGG | 0 | 1568 |
| 904510 | N/A | N/A | 5024 | 5039 | GGGCCGTGTCAC CCTA | 8 | 1569 |
| 904542 | N/A | N/A | 5111 | 5126 | CCCCCCGCTGA TTCC | 19 | 1570 |
| 904574 | N/A | N/A | 5241 | 5256 | ACCAGCCTCAGG TGGA | 12 | 1571 |
| 904606 | N/A | N/A | 5353 | 5368 | CAAAGGACAGA CCGGG | 64 | 1572 |
| 904638 | N/A | N/A | 5464 | 5479 | AGGCCAGGTAGC CGTG | 9 | 1573 |
| 904670 | N/A | N/A | 5659 | 5674 | TTAGATGACTGA ACTC | 75 | 1574 |
| 904702 | N/A | N/A | 5762 | 5777 | AGCCTCCTCCAG TTTG | 32 | 1575 |
| 904734 | N/A | N/A | 5802 | 5817 | CGATAAACCTTG | 44 | 1576 |

| | | | | | TCTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----------------------|----|------|
| 904766 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTAAG TGCA | 97 | 1577 |
| 904798 | N/A | N/A | 5929 | 5944 | CGGAGACCTCCC TAAA | 12 | 1578 |
| 904830 | N/A | N/A | 5961 | 5976 | GGGCAAGGCTA AGTTC | 56 | 1579 |
| 904862 | N/A | N/A | 6112 | 6127 | CCAGCAAAGAC AAGAA | 87 | 1580 |
| 904894 | N/A | N/A | 6202 | 6217 | GGTACAAAACCTG CATT | 78 | 1581 |
| 904926 | N/A | N/A | 6256 | 6271 | TCACTAAACCCC ACAC | 0 | 1582 |
| 904958 | N/A | N/A | 6325 | 6340 | CAGTGAGATCCA ACTC | 40 | 1583 |
| 904990 | N/A | N/A | 6375 | 6390 | ATGGGCCACAG GATC | 0 | 1584 |
| 905022 | N/A | N/A | 6538 | 6553 | TACTTCTGTTAG ATAC | 92 | 1585 |
| 905054 | N/A | N/A | 6595 | 6610 | TGTAACCCCTG AAAC | 17 | 1586 |
| 905086 | N/A | N/A | 6641 | 6656 | TGAAACATTCT GGAC | 85 | 1587 |
| 905118 | N/A | N/A | 6743 | 6758 | ACCCAGGTTTGG ATGG | 33 | 1588 |
| 905150 | N/A | N/A | 6875 | 6890 | GTGGCAACTCTG TAAG | 10 | 1589 |
| 905182 | N/A | N/A | 6989 | 7004 | GGCTGAGTGCTC TCGG | 60 | 1590 |
| 905214 | N/A | N/A | 7119 | 7134 | AGGGTACACGGC TCTC | 45 | 1591 |
| 905246 | N/A | N/A | 7240 | 7255 | GGTCTTGGGCAC | 79 | 1592 |

| | | | | | TCTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905278 | N/A | N/A | 7301 | 7316 | ATAATGTCTCAA ACTC | 77 | 1593 |
| 905310 | N/A | N/A | 7470 | 7485 | CACCGCCCAAAA CCAT | 25 | 1594 |
| 905342 | N/A | N/A | 7838 | 7853 | CGTGCACACACA AGAG | 0 | 1595 |
| 905374 | N/A | N/A | 7923 | 7938 | GGGAATTATGGA ATTG | 83 | 1596 |
| 905406 | N/A | N/A | 7996 | 8011 | GAACTCAAGTCA GTAC | 73 | 1597 |
| 905438 | N/A | N/A | 8083 | 8098 | CTCCCTGTAATC ACAC | 40 | 1598 |
| 905470 | N/A | N/A | 8168 | 8183 | TAGGCATTCAGA ATTT | 71 | 1599 |
| 905502 | N/A | N/A | 8313 | 8328 | ATTATTGGTTCA AAAG | 35 | 1600 |
| 905534 | N/A | N/A | 8382 | 8397 | CCTGTTGGGTCA AACA | 45 | 1601 |
| 905566 | N/A | N/A | 8452 | 8467 | CCAACATGAAGT GAGC | 79 | 1602 |
| 905598 | N/A | N/A | 8622 | 8637 | CTTTTGGCACCT TCAC | 83 | 1603 |
| 905630 | N/A | N/A | 8740 | 8755 | TATTAGAGGGCT AGTG | 55 | 1604 |
| 905662 | N/A | N/A | 8825 | 8840 | TAAACTCAGGTG ACTA | 60 | 1605 |
| 905694 | N/A | N/A | 8885 | 8900 | ATGGAGTCATTA GTGC | 85 | 1606 |
| 905726 | N/A | N/A | 8954 | 8969 | TAACAGCCATTG CATA | 6 | 1607 |

Таблица 24

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 87 | 13 |
| 903423 | 21 | 36 | 514 | 529 | GATATACCGAGG AATT | 17 | 1608 |
| 903455 | 78 | 93 | 571 | 586 | GATCCCACCTCC AGTT | 29 | 1609 |
| 903487 | 220 | 235 | 4513 | 4528 | CACCAAGGAAA AGTGC | 3 | 1610 |
| 903519 | 300 | 315 | 4775 | 4790 | ACTTTGAGGATC TCCA | 66 | 1611 |
| 903615 | 544 | 559 | 12635 | 12650 | CGTGCCAGTTTT TGTC | 0 | 1612 |
| 903647 | 626 | 641 | 12717 | 12732 | AGCCTTCTTATG TTAT | 44 | 1613 |
| 903679 | 666 | 681 | 12757 | 12772 | GCCTTTGTGGAC CTTC | 77 | 1614 |
| 903711 | 738 | 753 | 12829 | 12844 | ACCCATGCCGAC GAGG | 19 | 1615 |
| 903743 | 808 | 823 | 12899 | 12914 | CGGCTGTGATTC CCAA | 19 | 1616 |
| 903775 | 846 | 861 | 12937 | 12952 | TCCGTAGTCCAT GGTA | 5 | 1617 |
| 903807 | 907 | 922 | 12998 | 13013 | TCAATTTGTCAA GGCT | 94 | 1618 |
| 903839 | 1005 | 1020 | 13096 | 13111 | ACGGATGTCCTT | 40 | 1619 |

| | | | | | CCCA | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903871 | 1081 | 1096 | 13172 | 13187 | TTGGCTCAGTGA CCCG | 44 | 1620 |
| 903903 | 1124 | 1139 | 13215 | 13230 | GGTTCATTAACC CTCT | 39 | 1621 |
| 903935 | 1209 | 1224 | 13300 | 13315 | GAGGTAGACTAC ATCC | 29 | 1622 |
| 903967 | 1342 | 1357 | 13433 | 13448 | CTTGGTCCGCCT GCAG | 42 | 1623 |
| 903999 | 1709 | 1724 | 13800 | 13815 | TTTGGGTCAAAA GCGA | 89 | 1624 |
| 904031 | 1796 | 1811 | 13887 | 13902 | GCTCAGCTATGG AAAT | 77 | 1625 |
| 904063 | 1923 | 1938 | 14014 | 14029 | GTCTAAAGTAAA CTGC | 88 | 1626 |
| 904095 | 2281 | 2296 | 14372 | 14387 | TGGTTCCTTCAA GCCT | 35 | 1627 |
| 904127 | 2409 | 2424 | 14500 | 14515 | TCTTCGGAGGAC ATTG | 64 | 1628 |
| 904159 | 2507 | 2522 | 14598 | 14613 | GGAAGCCGCTGC CTGA | 80 | 1629 |
| 904191 | 2595 | 2610 | 14686 | 14701 | GCCCTTCAGTGT TCAA | 47 | 1630 |
| 904223 | 2721 | 2736 | 14812 | 14827 | GTTTACTTACCG GGTA | 83 | 1631 |
| 904255 | 2802 | 2817 | 14893 | 14908 | AATCCTGGGCGG CGAC | 79 | 1632 |
| 904319 | N/A | N/A | 1347 | 1362 | ACAGGCACCATT CTGC | 38 | 1633 |
| 904351 | N/A | N/A | 825 | 840 | CCATCTGAGCTG TTTC | 30 | 1634 |
| 904383 | N/A | N/A | 2475 | 2490 | CCCAGTCCAATT | 34 | 1635 |

| | | | | | GTGC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904415 | N/A | N/A | 2885 | 2900 | TTGCTGTAAGGG ACAA | 53 | 1636 |
| 904447 | N/A | N/A | 4310 | 4325 | CAGAGCCTCTTA CATG | 47 | 1637 |
| 904479 | N/A | N/A | 4694 | 4709 | ATGTGAGCCACC AGTG | 46 | 1638 |
| 904511 | N/A | N/A | 5025 | 5040 | TGGGCCGTGTCA CCCT | 9 | 1639 |
| 904543 | N/A | N/A | 5112 | 5127 | CCCCCCCCGCTG ATTC | 43 | 1640 |
| 904575 | N/A | N/A | 5243 | 5258 | GGACCAGCCTCA GGTG | 0 | 1641 |
| 904607 | N/A | N/A | 5354 | 5369 | GCAAAGGACAG ACCGG | 32 | 1642 |
| 904639 | N/A | N/A | 5465 | 5480 | CAGGCCAGGTAG CCGT | 22 | 1643 |
| 904671 | N/A | N/A | 5660 | 5675 | TTTAGATGACTG AACT | 69 | 1644 |
| 904703 | N/A | N/A | 5763 | 5778 | AAGCCTCCTCCA GTTT | 23 | 1645 |
| 904735 | N/A | N/A | 5803 | 5818 | CCGATAAACCTT GTCT | 67 | 1646 |
| 904767 | N/A | N/A | 5859 | 5874 | GCAGTTTTGTAA GTGC | 43 | 1647 |
| 904799 | N/A | N/A | 5930 | 5945 | TCGGAGACCTCC CTAA | 25 | 1648 |
| 904831 | N/A | N/A | 5962 | 5977 | TGGGCAAGGCTA AGTT | 49 | 1649 |
| 904863 | N/A | N/A | 6135 | 6150 | ACTCCACACCTT AATT | 36 | 1650 |
| 904895 | N/A | N/A | 6203 | 6218 | TGGTACAAAACT | 66 | 1651 |

| | | | | | GCAT | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 904927 | N/A | N/A | 6257 | 6272 | CTCACTAAACCC CACA | 29 | 1652 |
| 904959 | N/A | N/A | 6326 | 6341 | CCAGTGAGATCC AACT | 70 | 1653 |
| 904991 | N/A | N/A | 6376 | 6391 | GATGGGCCCA GGAT | 2 | 1654 |
| 905023 | N/A | N/A | 6539 | 6554 | GTACTTCTGT GATA | 66 | 1655 |
| 905055 | N/A | N/A | 6597 | 6612 | GCTGTAACCCC TGAA | 85 | 1656 |
| 905087 | N/A | N/A | 6645 | 6660 | GCCCTGAAAC TCCT | 20 | 1657 |
| 905119 | N/A | N/A | 6744 | 6759 | AACCCAGGTT GATG | 40 | 1658 |
| 905151 | N/A | N/A | 6876 | 6891 | CGTGGCAACT GTAA | 41 | 1659 |
| 905183 | N/A | N/A | 6991 | 7006 | TCGGCTGAGT TCTC | 63 | 1660 |
| 905215 | N/A | N/A | 7120 | 7135 | CAGGGTACAC CTCT | 40 | 1661 |
| 905247 | N/A | N/A | 7241 | 7256 | TGGTCTTGGG CTCT | 76 | 1662 |
| 905279 | N/A | N/A | 7335 | 7350 | ATAGCTTACCT TGGG | 38 | 1663 |
| 905311 | N/A | N/A | 7471 | 7486 | TCACCGCCCAA ACCA | 29 | 1664 |
| 905343 | N/A | N/A | 7839 | 7854 | CCGTGCACAC AAGA | 0 | 1665 |
| 905375 | N/A | N/A | 7928 | 7943 | GATCTGGGAAT ATGG | 62 | 1666 |
| 905407 | N/A | N/A | 7997 | 8012 | AGAACTCAAG TC | 92 | 1667 |

| | | | | | AGTA | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 905439 | N/A | N/A | 8084 | 8099 | GCTCCCTGTAAT CACA | 35 | 1668 |
| 905471 | N/A | N/A | 8172 | 8187 | TGTTTAGGCATT CAGA | 86 | 1669 |
| 905503 | N/A | N/A | 8317 | 8332 | TGAAATTATTGG TTCA | 6 | 1670 |
| 905535 | N/A | N/A | 8383 | 8398 | GCCTGTTGGGTC AAAC | 60 | 1671 |
| 905567 | N/A | N/A | 8453 | 8468 | ACCAACATGAAG TGAG | 72 | 1672 |
| 905599 | N/A | N/A | 8623 | 8638 | CCTTTTGGCACC TTCA | 93 | 1673 |
| 905631 | N/A | N/A | 8741 | 8756 | CTATTAGAGGGC TAGT | 78 | 1674 |
| 905663 | N/A | N/A | 8827 | 8842 | TTTAAACTCAGG TGAC | 64 | 1675 |
| 905695 | N/A | N/A | 8886 | 8901 | TATGGAGTCATT AGTG | 81 | 1676 |
| 905727 | N/A | N/A | 8955 | 8970 | ATAACAGCCATT GCAT | 14 | 1677 |

Таблица 25

Подавление mRNA APOL1 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

| Номер соедине ния | SEQ ID: 1, стартов ый сайт | SEQ ID: 1, стоп-с айт | SEQ ID: 2, стартов ый сайт | SEQ ID: 2, стоп-с айт | Последовательнос ть | % подав ления | SEQ ID NO |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAGCAG CATT | 95 | 13 |
| 903501 | 264 | 279 | N/A | N/A | GTTTTGTTGCAC | 98 | 1678 |

| | | | | | CCTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 903543 | 402 | 417 | 9065 | 9080 | ATTCTGTGTGCT CACT | 98 | 1679 |
| 903545 | 405 | 420 | 9068 | 9083 | CAGATTCTGTGT GCTC | 98 | 1680 |
| 903556 | 419 | 434 | 9082 | 9097 | GTCAGCAGGAGT AGCA | 65 | 1681 |
| 903557 | 421 | 436 | 9084 | 9099 | CAGTCAGCAGG AGTAG | 84 | 1682 |
| 903558 | 422 | 437 | 9085 | 9100 | TCAGTCAGCAGG AGTA | 92 | 1683 |
| 903564 | 429 | 444 | 9092 | 9107 | CTCATTATCAGT CAGC | 94 | 1684 |
| 903567 | 434 | 449 | 9097 | 9112 | CAGGCCTCATTA TCAG | 40 | 1685 |
| 903568 | 435 | 450 | 9098 | 9113 | CCAGGCCTCATT ATCA | 52 | 1686 |
| 903569 | 436 | 451 | 9099 | 9114 | TCCAGGCCTCAT TATC | 69 | 1687 |
| 903570 | 437 | 452 | 9100 | 9115 | TTCCAGGCCTCA TTAT | 55 | 1688 |
| 903571 | 438 | 453 | 9101 | 9116 | GTTCCAGGCCTC ATTA | 74 | 1689 |
| 903572 | 439 | 454 | 9102 | 9117 | CGTTCCAGGCCT CATT | 97 | 1690 |
| 903573 | 440 | 455 | 9103 | 9118 | CCGTTCCAGGCC TCAT | 81 | 1691 |
| 903574 | 441 | 456 | 9104 | 9119 | TCCGTTCCAGGC CTCA | 85 | 1692 |
| 903575 | 443 | 458 | 9106 | 9121 | AATCCGTTCCAG GCCT | 52 | 1693 |
| 903576 | 444 | 459 | 9107 | 9122 | GAATCCGTTCCA | 55 | 1694 |

| | | | | | GGCC | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903577 | 445 | 460 | 9108 | 9123 | CGAATCCGTTCC AGGC | 45 | 1695 |
| 903578 | 446 | 461 | 9109 | 9124 | ACGAATCCGTTC CAGG | 43 | 1696 |
| 903579 | 447 | 462 | 9110 | 9125 | CACGAATCCGTT CCAG | 61 | 1697 |
| 903581 | 449 | 464 | 9112 | 9127 | GCCACGAATCCG TTCC | 35 | 1698 |
| 903582 | 450 | 465 | 9113 | 9128 | AGCCACGAATCC GTTC | 53 | 1699 |
| 903583 | 451 | 466 | 9114 | 9129 | CAGCCACGAATC CGTT | 47 | 1700 |
| 903584 | 452 | 467 | 9115 | 9130 | GCAGCCACGAAT CCGT | 40 | 1701 |
| 903585 | 453 | 468 | 9116 | 9131 | AGCAGCCACGA ATCCG | 82 | 1702 |
| 903586 | 469 | 484 | N/A | N/A | TCCTGGGCAGTT CAGC | 53 | 1703 |
| 903587 | 471 | 486 | N/A | N/A | ATTCCTGGGCAG TTCA | 89 | 1704 |
| 903589 | 473 | 488 | N/A | N/A | TCATTCCTGGGC AGTT | 74 | 1705 |
| 903592 | 501 | 516 | 12592 | 12607 | GTCCAGAGCTTT ACGG | 65 | 1706 |
| 903595 | 504 | 519 | 12595 | 12610 | GTTGTCCAGAGC TTTA | 94 | 1707 |
| 903596 | 505 | 520 | 12596 | 12611 | GGTTGTCCAGAG CTTT | 98 | 1708 |
| 903597 | 506 | 521 | 12597 | 12612 | AGGTTGTCCAGA GCTT | 83 | 1709 |
| 903598 | 507 | 522 | 12598 | 12613 | AAGGTTGTCCAG | 80 | 1710 |

| | | | | | AGCT | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|----|------|
| 903599 | 508 | 523 | 12599 | 12614 | CAAGGTTGTCCA GAGC | 91 | 1711 |
| 903600 | 509 | 524 | 12600 | 12615 | GCAAGGTTGTCC AGAG | 90 | 1712 |
| 903606 | 515 | 530 | 12606 | 12621 | TGTCTTGCAAGG TTGT | 98 | 1713 |
| 903607 | 516 | 531 | 12607 | 12622 | TTGTCTTGCAAG GTTG | 96 | 1714 |
| 903639 | 616 | 631 | 12707 | 12722 | TGTTATCCTCAA GCTC | 76 | 1715 |
| 903959 | 1334 | 1349 | 13425 | 13440 | GCCTGCAGAATC TTAT | 65 | 1716 |
| 903991 | 1394 | 1409 | 13485 | 13500 | CCCCTGCCAGGC ATAT | 71 | 1717 |
| 903997 | 1707 | 1722 | 13798 | 13813 | TGGGTCAAAGC GATG | 96 | 1718 |
| 904055 | 1867 | 1882 | 13958 | 13973 | TTATTGCAGGCT CCAA | 96 | 1719 |
| 904221 | 2719 | 2734 | 14810 | 14825 | TTACTTACCGGG TAAG | 57 | 1720 |
| 904279 | N/A | N/A | 449 | 464 | CAGCAAACACG CTCCC | 23 | 1721 |
| 904509 | N/A | N/A | 5023 | 5038 | GGCCGTGTCACC CTAA | 46 | 1722 |
| 904637 | N/A | N/A | 5463 | 5478 | GGCCAGGTAGCC GTGT | 46 | 1723 |
| 904951 | N/A | N/A | 6306 | 6321 | GCTGGGTCTGAC CCAC | 0 | 1724 |
| 905005 | N/A | N/A | 6415 | 6430 | AAGGAGTTGCTG AAAC | 75 | 1725 |
| 905015 | N/A | N/A | 6438 | 6453 | GCAGGTTACAT | 88 | 1726 |

| | | | | | GACA | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 905019 | N/A | N/A | 6534 | 6549 | TCTGTTAGATAC AAAC | 92 | 1727 |
| 905037 | N/A | N/A | 6570 | 6585 | TGGGAAACTCAA CTGG | 77 | 1728 |
| 905111 | N/A | N/A | 6734 | 6749 | TGGATGGAAGG AACCT | 73 | 1729 |
| 905469 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAATTT CCAC | 98 | 1730 |
| 905837 | N/A | N/A | 11345 | 11360 | CCCACCATTGAT GGGT | 30 | 1731 |
| 905869 | N/A | N/A | 12150 | 12165 | TCACTATCGATC AAAT | 53 | 1732 |

Таблица 26

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 905758 | N/A | N/A | 9461 | 9476 | CACTTTACATGC ACGA | 90 | 1733 |
| 905867 | N/A | N/A | 12079 | 12094 | TCATCATAGATA CTCC | 87 | 1734 |
| 972204 | N/A | N/A | 9219 | 9234 | GGAGGTGTGCCT GTCA | 49 | 1735 |
| 972206 | N/A | N/A | 9311 | 9326 | GCTACTCACTGC CAGC | 0 | 1736 |
| 972208 | N/A | N/A | 9356 | 9371 | AGAAATGACCCT GTTC | 31 | 1737 |
| 972210 | N/A | N/A | 9450 | 9465 | CACGATCTCATT | 79 | 1738 |

| | | | | | TTTC | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 972212 | N/A | N/A | 9453 | 9468 | ATGCACGATCTC ATTT | 5 | 1739 |
| 972214 | N/A | N/A | 9455 | 9470 | ACATGCACGATC TCAT | 48 | 1740 |
| 972216 | N/A | N/A | 9458 | 9473 | TTTACATGCACG ATCT | 66 | 1741 |
| 972218 | N/A | N/A | 9460 | 9475 | ACTTTACATGCA CGAT | 89 | 1742 |
| 972220 | N/A | N/A | 9481 | 9496 | GTGTCAGTCATT ATGC | 79 | 1743 |
| 972222 | N/A | N/A | 9501 | 9516 | GTAACTGTGCA CCTA | 25 | 1744 |
| 972224 | N/A | N/A | 9519 | 9534 | AGCTTGTAAGAT GTTA | 44 | 1745 |
| 972226 | N/A | N/A | 9551 | 9566 | GAAGATCCTTAA CCCT | 46 | 1746 |
| 972228 | N/A | N/A | 9622 | 9637 | ACATTGGTTAGG TCAG | 82 | 1747 |
| 972230 | N/A | N/A | 9624 | 9639 | ACACATTGGTTA GGTC | 55 | 1748 |
| 972232 | N/A | N/A | 9672 | 9687 | GGAATTCCTCAG ATGA | 15 | 1749 |
| 972234 | N/A | N/A | 9678 | 9693 | GTTTATGGAATT CCTC | 95 | 1750 |
| 972236 | N/A | N/A | 9689 | 9704 | GGTCCTGCCGTG TTTA | 29 | 1751 |
| 972238 | N/A | N/A | 9846 | 9861 | TCCTATCACATT GAGT | 37 | 1752 |
| 972240 | N/A | N/A | 9869 | 9884 | TGCCTCTAAGGC CTTC | 10 | 1753 |
| 972242 | N/A | N/A | 9904 | 9919 | ATCTTGGTGTTG | 68 | 1754 |

| | | | | | GTTC | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 972244 | N/A | N/A | 10059 | 10074 | TTAAGTTTCAAG CCCT | 77 | 1755 |
| 972246 | N/A | N/A | 10072 | 10087 | GTTCATGACCTC CTTA | 76 | 1756 |
| 972248 | N/A | N/A | 10083 | 10098 | GTCCTCTGCAAG TTCA | 65 | 1757 |
| 972250 | N/A | N/A | 10125 | 10140 | GATCATCCAGAC AGGG | 27 | 1758 |
| 972252 | N/A | N/A | 10196 | 10211 | GAACTTGCCAGT TCCA | 32 | 1759 |
| 972254 | N/A | N/A | 10257 | 10272 | TGCTTGTC AATG TCAG | 72 | 1760 |
| 972256 | N/A | N/A | 10265 | 10280 | AGACATACTGCT TGTC | 0 | 1761 |
| 972258 | N/A | N/A | 10285 | 10300 | TACTATGAAAAT GGTC | 11 | 1762 |
| 972260 | N/A | N/A | 10297 | 10312 | AGCAACTAATTC TACT | 47 | 1763 |
| 972262 | N/A | N/A | 10307 | 10322 | ACAAATTGGCA GCAAC | 81 | 1764 |
| 972264 | N/A | N/A | 10309 | 10324 | ACACAAATTGGC AGCA | 72 | 1765 |
| 972266 | N/A | N/A | 10420 | 10435 | CACCTATATAAA TTGC | 39 | 1766 |
| 972268 | N/A | N/A | 10464 | 10479 | GCAATTTTATGG AACC | 94 | 1767 |
| 972270 | N/A | N/A | 10507 | 10522 | CTTAGTAGTGAC AGCT | 40 | 1768 |
| 972272 | N/A | N/A | 10521 | 10536 | AGCCTAACTGAT GCCT | 14 | 1769 |
| 972274 | N/A | N/A | 10543 | 10558 | GGTCTCACTCGC | 52 | 1770 |

| | | | | | AGGT | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 972276 | N/A | N/A | 10623 | 10638 | GGCTATTCATTC TGGC | 0 | 1771 |
| 972278 | N/A | N/A | 10631 | 10646 | GGAGATCTGGCT ATTC | 71 | 1772 |
| 972280 | N/A | N/A | 10669 | 10684 | GCTACTGGTTCT GGCC | 0 | 1773 |
| 972282 | N/A | N/A | 10774 | 10789 | GAGTACTTTGAA TTCA | 0 | 1774 |
| 972284 | N/A | N/A | 10788 | 10803 | GTCTGGCTATCT CTGA | 49 | 1775 |
| 972286 | N/A | N/A | 10798 | 10813 | AGACATTGCAGT CTGG | 22 | 1776 |
| 972288 | N/A | N/A | 10835 | 10850 | TAAATTTGCAGG TGGT | 96 | 1777 |
| 972290 | N/A | N/A | 10837 | 10852 | CTTAAATTTGCA GGTG | 89 | 1778 |
| 972292 | N/A | N/A | 10852 | 10867 | GGATTTAGAAAT CCCC | 7 | 1779 |
| 972294 | N/A | N/A | 10944 | 10959 | TGTGTTCTTTCC GTGT | 48 | 1780 |
| 972296 | N/A | N/A | 11017 | 11032 | GACAATGAAGC TTCAC | 60 | 1781 |
| 972298 | N/A | N/A | 11097 | 11112 | TTAACTGGGTGA GCTT | 27 | 1782 |
| 972300 | N/A | N/A | 11122 | 11137 | TAATGTGATTCA CAGG | 98 | 1783 |
| 972302 | N/A | N/A | 11126 | 11141 | GGTTTAAATGTGA TTCA | 90 | 1784 |
| 972304 | N/A | N/A | 11148 | 11163 | CCTGAAAAAAG GCTTC | 55 | 1785 |
| 972306 | N/A | N/A | 11160 | 11175 | TGTAACAACAAT | 61 | 1786 |

| | | | | | CCTG | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 972308 | N/A | N/A | 11196 | 11211 | TTACTATATTTG GAGC | 33 | 1787 |
| 972310 | N/A | N/A | 11264 | 11279 | TGTCTCCTATCA GTCC | 36 | 1788 |
| 972312 | N/A | N/A | 11291 | 11306 | CAATTTAGCAGG AACC | 36 | 1789 |
| 972314 | N/A | N/A | 11361 | 11376 | GATTATGCTCTT CACC | 59 | 1790 |
| 972316 | N/A | N/A | 11366 | 11381 | TATCTGATTATG CTCT | 78 | 1791 |
| 972318 | N/A | N/A | 11380 | 11395 | TGATTACGCTTT GCTA | 15 | 1792 |
| 972320 | N/A | N/A | 11382 | 11397 | TCTGATTACGCT TTGC | 79 | 1793 |
| 972322 | N/A | N/A | 11582 | 11597 | AGATACTCTGGA CACT | 50 | 1794 |
| 972324 | N/A | N/A | 11606 | 11621 | GGCAGCTTGTGA TCCA | 0 | 1795 |
| 972326 | N/A | N/A | 11731 | 11746 | CCGTATAGGAAT CTGA | 37 | 1796 |
| 972328 | N/A | N/A | 11749 | 11764 | GGTGATTTGGCC ACGG | 56 | 1797 |
| 972330 | N/A | N/A | 11804 | 11819 | AGTGATCTCCAG GCCC | 25 | 1798 |
| 972332 | N/A | N/A | 11956 | 11971 | GTGACTGCCAAA GTGT | 22 | 1799 |
| 972334 | N/A | N/A | 11996 | 12011 | TTGATAAAGATG CCTC | 76 | 1800 |
| 972336 | N/A | N/A | 12011 | 12026 | TTTCATGGTAGG TGTT | 76 | 1801 |
| 972338 | N/A | N/A | 12070 | 12085 | ATACTCCTCAAT | 41 | 1802 |

| | | | | | ATTT | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 972340 | N/A | N/A | 12073 | 12088 | TAGATACTCCTC AATA | 56 | 1803 |
| 972342 | N/A | N/A | 12078 | 12093 | CATCATAGATAC TCCT | 88 | 1804 |
| 972344 | N/A | N/A | 12081 | 12096 | G TTCATCATAGA TACT | 26 | 1805 |
| 972346 | N/A | N/A | 12180 | 12195 | GATCTCTATCCT GTGT | 36 | 1806 |
| 972348 | N/A | N/A | 14951 | 14966 | GACTCGAACA GTCCA | 1 | 1807 |
| 972350 | N/A | N/A | 15111 | 15126 | CTTCATCGGTCC ATCG | 30 | 1808 |
| 972352 | N/A | N/A | 15298 | 15313 | TCCAGGTACCCT TCTA | 2 | 1809 |
| 972354 | N/A | N/A | 15311 | 15326 | AGACATCACCTT GTCC | 1 | 1810 |

Таблица 27

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 905758 | N/A | N/A | 9461 | 9476 | CACTTTACATGC ACGA | 88 | 1733 |
| 905867 | N/A | N/A | 12079 | 12094 | TCATCATAGATA CTCC | 85 | 1734 |
| 972205 | N/A | N/A | 9277 | 9292 | ATTCTTCCTGGA GTGC | 50 | 1811 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|----|------|
| 972207 | N/A | N/A | 9315 | 9330 | TGAGGCTACTC ACTGC | 0 | 1812 |
| 972209 | N/A | N/A | 9390 | 9405 | GTAAGTGGCAA AGTTC | 3 | 1813 |
| 972211 | N/A | N/A | 9452 | 9467 | TGCACGATCTCA TTTT | 29 | 1814 |
| 972213 | N/A | N/A | 9454 | 9469 | CATGCACGATCT CATT | 23 | 1815 |
| 972215 | N/A | N/A | 9456 | 9471 | TACATGCACGA TCTCA | 83 | 1816 |
| 972217 | N/A | N/A | 9459 | 9474 | CTTTACATGCAC GATC | 55 | 1817 |
| 972219 | N/A | N/A | 9462 | 9477 | GCACTTTACATG CACG | 63 | 1818 |
| 972221 | N/A | N/A | 9483 | 9498 | GTGTGTCAGTCA TTAT | 94 | 1819 |
| 972223 | N/A | N/A | 9502 | 9517 | CGTTAACTGTGC ACCT | 50 | 1820 |
| 972225 | N/A | N/A | 9546 | 9561 | TCCTTAACCCTG GTTC | 21 | 1821 |
| 972227 | N/A | N/A | 9558 | 9573 | TCAAGAAGAAG ATCCT | 48 | 1822 |
| 972229 | N/A | N/A | 9623 | 9638 | CACATTGGTTAG GTCA | 82 | 1823 |
| 972231 | N/A | N/A | 9626 | 9641 | ACACACATTGG TTAGG | 75 | 1824 |
| 972233 | N/A | N/A | 9675 | 9690 | TATGGAATTCCT CAGA | 40 | 1825 |
| 972235 | N/A | N/A | 9681 | 9696 | CGTGTTTATGGA ATTC | 71 | 1826 |
| 972237 | N/A | N/A | 9841 | 9856 | TCACATTGAGTT GCTA | 85 | 1827 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 972239 | N/A | N/A | 9868 | 9883 | GCCTCTAAGGC CTTCA | 7 | 1828 |
| 972241 | N/A | N/A | 9899 | 9914 | GGTGTTGGTTCC CCAC | 31 | 1829 |
| 972243 | N/A | N/A | 9937 | 9952 | GCTGATCCCGGT CTCT | 42 | 1830 |
| 972245 | N/A | N/A | 10062 | 10077 | TCCTTAAGTTTC AAGC | 31 | 1831 |
| 972247 | N/A | N/A | 10077 | 10092 | TGCAAGTTCATG ACCT | 41 | 1832 |
| 972249 | N/A | N/A | 10107 | 10122 | GAAATATCCCTC TCCC | 23 | 1833 |
| 972251 | N/A | N/A | 10148 | 10163 | CCCTATATGCC ATGA | 75 | 1834 |
| 972253 | N/A | N/A | 10197 | 10212 | AGAACTTGCCA GTTCC | 0 | 1835 |
| 972255 | N/A | N/A | 10264 | 10279 | GACATACTGCTT GTCA | 0 | 1836 |
| 972257 | N/A | N/A | 10272 | 10287 | GTCACTAAGAC ATACT | 8 | 1837 |
| 972259 | N/A | N/A | 10296 | 10311 | GCAACTAATTCT ACTA | 80 | 1838 |
| 972261 | N/A | N/A | 10306 | 10321 | CAAATTGGCAG CAACT | 61 | 1839 |
| 972263 | N/A | N/A | 10308 | 10323 | CACAAATTGGC AGCAA | 91 | 1840 |
| 972265 | N/A | N/A | 10419 | 10434 | ACCTATATAAAT TGCT | 22 | 1841 |
| 972267 | N/A | N/A | 10461 | 10476 | ATTTTATGGAAC CTCT | 72 | 1842 |
| 972269 | N/A | N/A | 10495 | 10510 | AGCTTCACCTGT GTGC | 10 | 1843 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|-----------------------|----|------|
| 972271 | N/A | N/A | 10510 | 10525 | TGCCTTAGTAGT GACA | 34 | 1844 |
| 972273 | N/A | N/A | 10539 | 10554 | TCACTCGCAGGT GTCA | 30 | 1845 |
| 972275 | N/A | N/A | 10622 | 10637 | GCTATTCATTCT GGCT | 0 | 1846 |
| 972277 | N/A | N/A | 10624 | 10639 | TGGCTATTCATT CTGG | 22 | 1847 |
| 972279 | N/A | N/A | 10664 | 10679 | TGGTTCTGGCCA CTGC | 37 | 1848 |
| 972281 | N/A | N/A | 10732 | 10747 | GGAGTTCAC TTT GCCT | 0 | 1849 |
| 972283 | N/A | N/A | 10783 | 10798 | GCTATCTCTGAG TACT | 13 | 1850 |
| 972285 | N/A | N/A | 10797 | 10812 | GACATTGCAGT CTGGC | 46 | 1851 |
| 972287 | N/A | N/A | 10800 | 10815 | TCAGACATTGC AGTCT | 0 | 1852 |
| 972289 | N/A | N/A | 10836 | 10851 | TTAAATTTGCAG GTGG | 92 | 1853 |
| 972291 | N/A | N/A | 10839 | 10854 | CCCTTAAATTTG CAGG | 19 | 1854 |
| 972293 | N/A | N/A | 10853 | 10868 | TGGATTTAGAA ATCCC | 13 | 1855 |
| 972295 | N/A | N/A | 11012 | 11027 | TGAAGCTTCAC ACTTA | 29 | 1856 |
| 972297 | N/A | N/A | 11019 | 11034 | AGGACAATGAA GCTTC | 50 | 1857 |
| 972299 | N/A | N/A | 11100 | 11115 | TCCTTAACTGGG TGAG | 25 | 1858 |
| 972301 | N/A | N/A | 11125 | 11140 | GTTTAATGTGAT TCAC | 88 | 1859 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 972303 | N/A | N/A | 11127 | 11142 | TGGTTTAATGTG ATTC | 90 | 1860 |
| 972305 | N/A | N/A | 11159 | 11174 | GTAACAACAAT CCTGA | 69 | 1861 |
| 972307 | N/A | N/A | 11195 | 11210 | TACTATATTTGG AGCT | 40 | 1862 |
| 972309 | N/A | N/A | 11200 | 11215 | GTCTTTACTATA TTTG | 77 | 1863 |
| 972311 | N/A | N/A | 11290 | 11305 | AATTTAGCAGG AACCC | 53 | 1864 |
| 972313 | N/A | N/A | 11307 | 11322 | GAGAATCCTGTT AGGC | 51 | 1865 |
| 972315 | N/A | N/A | 11362 | 11377 | TGATTATGCTCT TCAC | 36 | 1866 |
| 972317 | N/A | N/A | 11368 | 11383 | GCTATCTGATTA TGCT | 18 | 1867 |
| 972319 | N/A | N/A | 11381 | 11396 | CTGATTACGCTT TGCT | 33 | 1868 |
| 972321 | N/A | N/A | 11572 | 11587 | GACACTAAGGC ATGGG | 77 | 1869 |
| 972323 | N/A | N/A | 11584 | 11599 | GCAGATACTCT GGACA | 46 | 1870 |
| 972325 | N/A | N/A | 11699 | 11714 | GGGCTATTTGGT GTCT | 22 | 1871 |
| 972327 | N/A | N/A | 11747 | 11762 | TGATTTGGCCAC GGGA | 58 | 1872 |
| 972329 | N/A | N/A | 11767 | 11782 | GAACATCTGTCT TTGC | 42 | 1873 |
| 972331 | N/A | N/A | 11856 | 11871 | AGCATGAACTTT ACCC | 53 | 1874 |
| 972333 | N/A | N/A | 11968 | 11983 | CAGGTCAACAC CGTGA | 0 | 1875 |

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|----|------|
| 972335 | N/A | N/A | 11998 | 12013 | GTTTGATAAAG ATGCC | 77 | 1876 |
| 972337 | N/A | N/A | 12069 | 12084 | TACTCCTCAATA TTTA | 66 | 1877 |
| 972339 | N/A | N/A | 12071 | 12086 | GATACTCCTCAA TATT | 37 | 1878 |
| 972341 | N/A | N/A | 12077 | 12092 | ATCATAGATACT CCTC | 93 | 1879 |
| 972343 | N/A | N/A | 12080 | 12095 | TTCATCATAGAT ACTC | 87 | 1880 |
| 972345 | N/A | N/A | 12168 | 12183 | GTGTAAATTGC AGAGC | 82 | 1881 |
| 972347 | N/A | N/A | 12199 | 12214 | TGTGAAATGAG CTCCA | 78 | 1882 |
| 972349 | N/A | N/A | 14953 | 14968 | ATGACTCGAAC AAGTC | 38 | 1883 |
| 972351 | N/A | N/A | 15116 | 15131 | TGGAACTTCATC GGTC | 5 | 1884 |
| 972353 | N/A | N/A | 15310 | 15325 | GACATCACCTTG TCCA | 16 | 1885 |
| 972355 | N/A | N/A | 15432 | 15447 | GGAAGTCAGGC ACCCA | 16 | 1886 |

Таблица 28

Гэпмеры, нацеливающиеся на SEQ ID NO: 1 и 2

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-----------|
| 904628 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTTG ATCCT | kkk-d10-kk k | 1887 |

| | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|------|
| 905141 | N/A | N/A | 6820 | 6835 | GAACGCAATGC TGACT | kkk-d10-kk k | 1888 |
| 905269 | N/A | N/A | 7283 | 7298 | CAGCATTGAGT ACAAC | kkk-d10-kk k | 1889 |
| 905521 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCAG TGTCT | kkk-d10-kk k | 1890 |
| 905582 | N/A | N/A | 8520 | 8535 | GAGAACATTGA AACAC | kkk-d10-kk k | 1891 |
| 905684 | N/A | N/A | 8875 | 8890 | TAGTGCTATAG AGGGA | kkk-d10-kk k | 1892 |
| 905757 | N/A | N/A | 9457 | 9472 | TTACATGCACG ATCTC | kkk-d10-kk k | 1893 |
| 969419 | N/A | N/A | 9460 | 9475 | ACTTTACATGC ACGAT | kk-d9-ekeke | 1742 |
| 905758 | N/A | N/A | 9461 | 9476 | CACTTTACATG CACGA | kkk-d10-kk k | 1733 |
| 969219 | N/A | N/A | 9461 | 9476 | CACTTTACATG CACGA | kk-d10-keke | 1733 |
| 971984 | N/A | N/A | 9461 | 9476 | CACTTTACATG CACGA | kk-d9-kekek | 1733 |
| 905808 | N/A | N/A | 10462 | 10477 | AATTTTATGGA ACCTC | kkk-d10-kk k | 1894 |
| 971987 | N/A | N/A | 12076 | 12091 | TCATAGATACT CCTCA | kkk-d10-kk k | 1895 |
| 905867 | N/A | N/A | 12079 | 12094 | TCATCATAGAT ACTCC | kkk-d10-kk k | 1734 |
| 904016 | 1772 | 1787 | 13863 | 13878 | CCCTAACACTC AGTTC | kkk-d10-kk k | 1896 |
| 904084 | 2253 | 2268 | 14344 | 14359 | TCCGTCAATAT ATTCT | kkk-d10-kk k | 1897 |
| 904212 | 2709 | 2724 | 14800 | 14815 | GGTAAGAGCGA TGGGA | kkk-d10-kk k | 1898 |

Дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмеры

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

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

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

APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Таблица 29

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химическое характеристика | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 793406 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAA GCAGCATT | kkk-d10-kk k | 90 | 13 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTT GATGTGG | kkk-d10-kk k | 99 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTG TTTTTGTG | kkk-d10-kk k | 93 | 1899 |
| 905634 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTA GAGGGCT | kkk-d10-kk k | 95 | 1326 |
| 969064 | N/A | N/A | 6700 | 6715 | ATTTCTTGA TGTGGTG | k-d10-keke k | 96 | 343 |
| 969084 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTT GATCCTC | k-d10-keke k | 95 | 1900 |
| 969094 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAA ATTATTGG | k-d10-keke k | 73 | 76 |
| 969104 | 1031 | 1046 | 13122 | 13137 | AGATTGGC TCTGGCTC | k-d9-kekek e | 23 | 654 |
| 969114 | N/A | N/A | 8162 | 8177 | TTCAGAAT TTCCAATA | k-d9-kekek e | 62 | 1186 |
| 969124 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAA | k-d9-kekek | 33 | 13 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|----------|-------|-----------|-----------------------|-------------------|----|------|
| | | A | | 1 | GCAGCATT | e | | |
| 969134 | N/A | N/ A | 5858 | 587 3 | CAGTTTTGT AAGTGCA | k-d9-kekek e | 48 | 1577 |
| 969144 | N/A | N/ A | 8743 | 875 8 | TTCTATTAG AGGGCTA | k-d9-kekek e | 34 | 80 |
| 969154 | 2340 | 235 5 | 14431 | 144 46 | GTTCTAACT CTTGGGC | kek-d9-eek k | 86 | 243 |
| 969164 | N/A | N/ A | 7922 | 793 7 | GGAATTAT GGAATTGC | kek-d9-eek k | 98 | 1249 |
| 969184 | N/A | N/ A | 6547 | 656 2 | TCAGATGG GTACTTCT | kk-d10-kek e | 89 | 411 |
| 969194 | N/A | N/ A | 8743 | 875 8 | TTCTATTAG AGGGCTA | kk-d10-kek e | 94 | 80 |
| 969204 | 2736 | 275 1 | 14827 | 148 42 | GCTAATTTT CTGACTG | kk-d10-kek e | 99 | 1283 |
| 969214 | N/A | N/ A | 8237 | 825 2 | GAGTATTG TTTTTGTG | kk-d10-kek e | 96 | 1899 |
| 969224 | 2735 | 275 0 | 14826 | 148 41 | CTAATTTTC TGACTGT | kk-d8-eeeeek k | 88 | 1901 |
| 969234 | N/A | N/ A | 8163 | 817 8 | ATTCAGAA TTTCCACT | kk-d8-eeeeek k | 64 | 1902 |
| 969244 | N/A | N/ A | 8828 | 884 3 | CTTTAAACT CAGGTGA | kk-d8-keke kk | 70 | 151 |
| 969254 | N/A | N/ A | 6816 | 683 1 | GCAATGCT GACTTGGC | kk-d8-keke kk | 91 | 1903 |
| 969274 | N/A | N/ A | 6701 | 671 6 | TATTTCTTG ATGTGGT | kk-d8-keke kk | 71 | 1904 |
| 969294 | N/A | N/ A | 5854 | 586 9 | TTTGTAAGT GCAACCA | kk-d8-keke kk | 87 | 1095 |
| 969304 | N/A | N/ A | 8366 | 838 1 | CTTTATAACC AGTGTCT | kk-d8-keke kk | 87 | 1890 |
| 969314 | N/A | N/ | 5449 | 546 | GTTATATTT | kk-d9-eeek | 93 | 1900 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|----------|-------|-----------|------------------------|-----------------|----|------|
| | | A | | 4 | GATCCTC | k | | |
| 969324 | N/A | N/ A | 8332 | 834 7 | CACATCAT TGGGTTAT | kk-d9-eeek k | 86 | 356 |
| 969334 | 1033 | 104 8 | 13124 | 131 39 | GAAGATTG GCTCTGGC | kk-d9-eeek k | 81 | 1480 |
| 969344 | N/A | N/ A | 6818 | 683 3 | ACGCAATG CTGACTTG | kk-d9-eeek k | 87 | 1905 |
| 969354 | N/A | N/ A | 8831 | 884 6 | AAGCTTTA AACTCAGG | kk-d9-eeek k | 95 | 1327 |
| 969364 | N/A | N/ A | 6549 | 656 4 | TATCAGAT GGGTACTION | kk-d9-eeek k | 70 | 550 |
| 969384 | N/A | N/ A | 5452 | 546 7 | CGTGTTAT ATTTGATC | kk-d9-eeek k | 74 | 1906 |
| 969394 | N/A | N/ A | 8335 | 835 0 | CAACACAT CATTGGGT | kk-d9-eeek k | 80 | 1907 |
| 969404 | N/A | N/ A | 5449 | 546 4 | GTTATATTT GATCCTC | kk-d9-ekek e | 96 | 1900 |
| 969414 | N/A | N/ A | 8332 | 834 7 | CACATCAT TGGGTTAT | kk-d9-ekek e | 81 | 356 |
| 969424 | 1033 | 104 8 | 13124 | 131 39 | GAAGATTG GCTCTGGC | kk-d9-ekek e | 64 | 1480 |
| 969434 | N/A | N/ A | 6818 | 683 3 | ACGCAATG CTGACTTG | kk-d9-ekek e | 92 | 1919 |
| 969444 | N/A | N/ A | 8832 | 884 7 | GAAGCTTT AACTCAG | kk-d9-ekek e | 62 | 1397 |
| 969454 | N/A | N/ A | 5856 | 587 1 | GTTTTGTAA GTGCAAC | kk-d9-ekek e | 86 | 1230 |
| 969464 | N/A | N/ A | 8368 | 838 3 | CACTTTATA CCAGTGT | kk-d9-ekek e | 0 | 1908 |
| 969474 | N/A | N/ A | 5448 | 546 3 | TTATATTTG ATCCTCA | kk-d9-kdkd k | 96 | 1909 |
| 969484 | N/A | N/ | 8320 | 833 | TTATGAAA | kk-d9-kdkd | 47 | 1910 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|----------|-------|-----------|----------------------|------------------|----|------|
| | | A | | 5 | TTATTGGT | k | | |
| 969494 | 970 | 985 | 13061 | 130 76 | AAGTATTG CCAGCTAA | kk-d9-kdkd k | 70 | 1911 |
| 969504 | N/A | N/ A | 6702 | 671 7 | GTATTTCTT GATGTGG | kk-d9-kdkd k | 87 | 413 |
| 971924 | N/A | N/ A | 6547 | 656 2 | TCAGATGG GTACTTCT | kk-d9-keke k | 82 | 411 |
| 971934 | N/A | N/ A | 8743 | 875 8 | TTCTATTAG AGGGCTA | kk-d9-keke k | 53 | 80 |
| 971944 | 2738 | 275 3 | 14829 | 148 44 | ATGCTAAT TTTCTGAC | kk-d9-keke k | 97 | 1912 |
| 971954 | N/A | N/ A | 8166 | 818 1 | GGCATTCA GAATTCC | kk-d9-keke k | 46 | 1913 |
| 971964 | N/A | N/ A | 8306 | 832 1 | GTTCAAAA GCAGCATT | kk-d9-keke k | 60 | 13 |
| 971974 | N/A | N/ A | 6548 | 656 3 | ATCAGATG GGTACTTC | kk-d9-keke k | 66 | 481 |
| 971994 | 1033 | 104 8 | 13124 | 131 39 | GAAGATTG GCTCTGGC | kkk-d8-kdk dk | 51 | 1480 |
| 972004 | N/A | N/ A | 6702 | 671 7 | GTATTTCTT GATGTGG | kkk-d8-kdk dk | 92 | 413 |
| 972014 | N/A | N/ A | 8829 | 884 4 | GCTTTAAA CTCAGGTG | kkk-d8-kdk dk | 93 | 81 |
| 972024 | N/A | N/ A | 5853 | 586 8 | TTGTAAGT GCAACCAA | kkk-d8-kek ek | 35 | 1025 |
| 972034 | N/A | N/ A | 8365 | 838 0 | TTTATACCA GTGTCTT | kkk-d8-kek ek | 76 | 1914 |
| 972044 | 2253 | 226 8 | 14344 | 143 59 | TCCGTCAA TATATTCT | kkk-d8-kek ek | 95 | 1897 |
| 972054 | N/A | N/ A | 6820 | 683 5 | GAACGCAA TGCTGACT | kkk-d8-kek ek | 48 | 1888 |
| 972074 | N/A | N/ | 5854 | 586 | TTTGTAAGT | kkk-d8-kek | 63 | 1095 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|----------|-------|-----------|----------------------|------------------|----|------|
| | | A | | 9 | GCAACCA | ek | | |
| 972084 | N/A | N/A | 8366 | 838 1 | CTTTATACC AGTGTCT | kkk-d8-kek ek | 76 | 1890 |
| 972094 | N/A | N/A | 5413 | 542 8 | TATTCTCAT GGTACAG | kkk-d9-kek e | 68 | 1915 |
| 972104 | N/A | N/A | 8238 | 825 3 | TGAGTATT GTTTTTGT | kkk-d9-kek e | 92 | 1916 |
| 972114 | 970 | 985 | 13061 | 130 76 | AAGTATTG CCAGCTAA | kkk-d9-kek e | 63 | 1911 |
| 972124 | N/A | N/A | 6702 | 671 7 | GTATTTCTT GATGTGG | kkk-d9-kek e | 98 | 413 |
| 972144 | N/A | N/A | 5857 | 587 2 | AGTTTTGTA AGTGCAA | kkk-d9-kek e | 96 | 1917 |
| 972154 | N/A | N/A | 8742 | 875 7 | TCTATTAG AGGGCTAG | kkk-d9-kek e | 51 | 150 |
| 972164 | 2340 | 235 5 | 14431 | 144 46 | GTTCTAACT CTTGGGC | kkk-d9-kek e | 58 | 243 |
| 972174 | N/A | N/A | 8164 | 817 9 | CATTCAGA ATTTCCAC | kkk-d9-kek e | 92 | 1730 |
| 972184 | 971 | 986 | 13062 | 130 77 | TAAGTATT GCCAGCTA | kkk-d9-kek e | 65 | 1918 |
| 972194 | N/A | N/A | 6819 | 683 4 | AACGCAAT GCTGACTT | kkk-d9-kek e | 91 | 1919 |

Таблица 30

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

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

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 793444 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAA ACTCAGGT | kkk-d10-k kk | 68 | 1920 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTT GATGTGG | kkk-d10-k kk | 99 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTG TTTTTGTG | kkk-d10-k kk | 94 | 1899 |
| 969055 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAAC TCAGGTGA | k-d10-kek ek | 77 | 151 |
| 969065 | N/A | N/A | 6816 | 6831 | GCAATGCT GACTTGGC | k-d10-kek ek | 85 | 1903 |
| 969085 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATAT TTGATCCT | k-d10-kek ek | 79 | 1887 |
| 969095 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCA TTGGGTTA | k-d10-kek ek | 47 | 426 |
| 969105 | N/A | N/A | 5410 | 5425 | TCTCATGG TACAGGAG | k-d9-keke ke | 55 | 537 |
| 969115 | N/A | N/A | 8235 | 8250 | GTATTGTT TTTGTGGG | k-d9-keke ke | 70 | 1921 |
| 969125 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTG CCAGCTAA | k-d9-keke ke | 25 | 1911 |
| 969135 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATG GGTACTTC | k-d9-keke ke | 43 | 481 |
| 969145 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATT AGAGGGCT | k-d9-keke ke | 34 | 1326 |
| 969155 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTT TCTGACTG | kek-d9-ee kk | 94 | 1283 |
| 969165 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGA ATTTCCAC | kek-d9-ee kk | 89 | 1730 |
| 969175 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAA CTCAGGTG | kk-d10-ke ke | 91 | 81 |
| 969185 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTG ATGTGGT | kk-d10-ke ke | 99 | 1904 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969195 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAAC TCAGGTGA | kk-d10-ke ke | 87 | 151 |
| 969205 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCAT GGTACAGG | kk-d10-ke ke | 95 | 677 |
| 969215 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAA ATTATTGG | kk-d10-ke ke | 68 | 76 |
| 969225 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATG GTACAGGA | kk-d8-eee ekk | 80 | 607 |
| 969235 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGT TTTTGTGG | kk-d8-eee ekk | 85 | 1922 |
| 969245 | 968 | 983 | 13059 | 13074 | GTATTGCC AGCTAAGG | kk-d8-kek ekk | 74 | 1410 |
| 969255 | N/A | N/A | 7920 | 7935 | AATTATGG AATTGCAG | kk-d8-kek ekk | 35 | 1923 |
| 969265 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAA CTCAGGTG | kk-d8-kek ekk | 50 | 81 |
| 969275 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGC TGACTTGG | kk-d8-kek ekk | 60 | 1924 |
| 969285 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAA ACTCAGGT | kk-d8-kek ekk | 16 | 1920 |
| 969295 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTG TAAGTGCA | kk-d8-kek ekk | 18 | 1577 |
| 969305 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATT AGAGGGCT | kk-d8-kek ekk | 34 | 1326 |
| 969315 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGT GCAACCAA | kk-d9-eee kk | 83 | 1025 |
| 969325 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACC AGTGTCTT | kk-d9-eee kk | 88 | 1914 |
| 969335 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATA TATTCTTT | kk-d9-eee kk | 81 | 1925 |
| 969345 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTAT GGAATTGC | kk-d9-eee kk | 99 | 1249 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 969355 | N/A | N/A | 8307 | 8322 | GGTTCAAA AGCAGCAT | kk-d9-eee kk | 95 | 978 |
| 969365 | N/A | N/A | 6703 | 6718 | TGTATTTCT TGATGTG | kk-d9-eee kk | 87 | 1926 |
| 969385 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTA AGTGCAAC | kk-d9-eee kk | 83 | 1230 |
| 969395 | N/A | N/A | 8368 | 8383 | CACTTTAT ACCAGTGT | kk-d9-eee kk | 0 | 1908 |
| 969405 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGT GCAACCAA | kk-d9-eke ke | 87 | 1025 |
| 969415 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACC AGTGTCTT | kk-d9-eke ke | 90 | 1914 |
| 969425 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATA TATTCTTT | kk-d9-eke ke | 90 | 1925 |
| 969435 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTAT GGAATTGC | kk-d9-eke ke | 97 | 1249 |
| 969445 | N/A | N/A | 8308 | 8323 | TGGTTCAA AAGCAGCA | kk-d9-eke ke | 82 | 1048 |
| 969455 | N/A | N/A | 5860 | 5875 | GGCAGTTT TGTAAGTG | kk-d9-eke ke | 75 | 123 |
| 969465 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTAT TAGAGGGC | kk-d9-eke ke | 79 | 1396 |
| 969475 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATT TGATCCTC | kk-d9-kdk dk | 93 | 1900 |
| 969485 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCAT TGGGTTAT | kk-d9-kdk dk | 79 | 356 |
| 969495 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTG GCTCTGGC | kk-d9-kdk dk | 79 | 1480 |
| 969505 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATG CTGACTTG | kk-d9-kdk dk | 85 | 1905 |
| 971915 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAA CTCAGGTG | kk-d9-kek ek | 86 | 81 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 971925 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTG ATGTGGT | kk-d9-kek ek | 97 | 1904 |
| 971935 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAAC TCAGGTGA | kk-d9-kek ek | 82 | 151 |
| 971945 | N/A | N/A | 5414 | 5429 | TTATTCTC ATGGTACA | kk-d9-kek ek | 47 | 1927 |
| 971955 | N/A | N/A | 8239 | 8254 | GTGAGTAT TGTTTTTG | kk-d9-kek ek | 88 | 1928 |
| 971965 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTG CCAGCTAA | kk-d9-kek ek | 62 | 1911 |
| 971975 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTT GATGTGG | kk-d9-kek ek | 75 | 413 |
| 971995 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATA TATTCTTT | kkk-d8-kd kdk | 95 | 1925 |
| 972005 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATG CTGACTTG | kkk-d8-kd kdk | 70 | 1905 |
| 972025 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGT AAGTGCAA | kkk-d8-ke kek | 77 | 1917 |
| 972035 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAG AGGGCTAG | kkk-d8-ke kek | 23 | 150 |
| 972045 | 2342 | 2357 | 14433 | 14448 | CTGTTCTA ACTCTTGG | kkk-d8-ke kek | 88 | 383 |
| 972055 | N/A | N/A | 7924 | 7939 | TGGGAATT ATGGAATT | kkk-d8-ke kek | 56 | 1929 |
| 972065 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAA ACTCAGGT | kkk-d8-ke kek | 64 | 1920 |
| 972075 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTG TAAGTGCA | kkk-d8-ke kek | 87 | 1577 |
| 972085 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATT AGAGGGCT | kkk-d8-ke kek | 37 | 1326 |
| 972095 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATAT TTGATCCT | kkk-d9-ke ke | 71 | 1887 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 972105 | N/A | N/A | 8322 | 8337 | GGTTATGA AATTATTG | kkk-d9-ke ke | 88 | 1930 |
| 972115 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTG GCTCTGGC | kkk-d9-ke ke | 75 | 1480 |
| 972125 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATG CTGACTTG | kkk-d9-ke ke | 87 | 1905 |
| 972145 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGG GTACTTCT | kkk-d9-kk ke | 82 | 411 |
| 972155 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTA GAGGGCTA | kkk-d9-kk ke | 85 | 80 |
| 972165 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTT TCTGACTG | kkk-d9-kk ke | 92 | 1283 |
| 972175 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTG TTTTTGTG | kkk-d9-kk ke | 88 | 1899 |
| 972185 | 1034 | 1049 | 13125 | 13140 | TGAAGATT GGCTCTGG | kkk-d9-kk ke | 61 | 1931 |
| 972195 | N/A | N/A | 7923 | 7938 | GGGAATTA TGGAATTG | kkk-d9-kk ke | 77 | 1596 |

Таблица 31

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 903822 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGC CAGCTAA | kkk-d10- kkk | 90 | 1911 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTT GATGTGG | kkk-d10- kkk | 100 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGT | kkk-d10- | 94 | 1899 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| | | | | | TTTTGTG | kkk | | |
| 969056 | 968 | 983 | 13059 | 13074 | GTATTGCCA GCTAAGG | k-d10-ke kek | 93 | 1410 |
| 969066 | N/A | N/A | 7920 | 7935 | AATTATGGA ATTGCAG | k-d10-ke kek | 52 | 1923 |
| 969076 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAA CTCAGGT | k-d10-ke kek | 95 | 1920 |
| 969086 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGT GCAACCA | k-d10-ke kek | 99 | 1095 |
| 969096 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACC AGTGTCT | k-d10-ke kek | 89 | 1890 |
| 969106 | N/A | N/A | 5447 | 5462 | TATATTTGA TCCTCAA | k-d9-kek eke | 75 | 1932 |
| 969116 | N/A | N/A | 8331 | 8346 | ACATCATTG GGTTATG | k-d9-kek eke | 76 | 286 |
| 969126 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | k-d9-kek eke | 21 | 1480 |
| 969136 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTT GATGTGG | k-d9-kek eke | 87 | 413 |
| 969146 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAAC TCAGGTG | k-d9-kek eke | 67 | 81 |
| 969156 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATG GTACAGG | kek-d9-e ekk | 96 | 677 |
| 969166 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGT TTTTGTG | kek-d9-e ekk | 90 | 1899 |
| 969176 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCC AGCTAAG | kk-d10-k eke | 86 | 1479 |
| 969186 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCT GACTTGG | kk-d10-k eke | 96 | 1924 |
| 969206 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATT TGATCCT | kk-d10-k eke | 92 | 1887 |
| 969216 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCAT | kk-d10-k | 72 | 426 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| | | | | | TGGGTTA | eke | | |
| 969226 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTG ATCCTCA | kk-d8-ee eekk | 91 | 1909 |
| 969236 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAAT TATTGGT | kk-d8-ee eekk | 35 | 1910 |
| 969246 | 1031 | 1046 | 13122 | 13137 | AGATTGGCT CTGGCTC | kk-d8-ke kekk | 18 | 654 |
| 969256 | N/A | N/A | 8162 | 8177 | TTCAGAATT TCCACTA | kk-d8-ke kekk | 58 | 1186 |
| 969266 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCC AGCTAAG | kk-d8-ke kekk | 34 | 1479 |
| 969276 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d8-ke kekk | 61 | 1183 |
| 969286 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAG CAGCATT | kk-d8-ke kekk | 34 | 13 |
| 969296 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTTC | kk-d8-ke kekk | 45 | 481 |
| 969316 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTA AGTGCAA | kk-d9-ee ekk | 94 | 1917 |
| 969326 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGA GGGCTAG | kk-d9-ee ekk | 67 | 150 |
| 969336 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACT CTTGGGC | kk-d9-ee ekk | 91 | 243 |
| 969346 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAA TTCCAC | kk-d9-ee ekk | 78 | 1730 |
| 969356 | 971 | 986 | 13062 | 13077 | TAAGTATTG CCAGCTA | kk-d9-ee ekk | 79 | 1918 |
| 969366 | N/A | N/A | 6819 | 6834 | AACGCAATG CTGACTT | kk-d9-ee ekk | 82 | 1919 |
| 969376 | N/A | N/A | 8832 | 8847 | GAAGCTTTA AACTCAG | kk-d9-ee ekk | 72 | 1397 |
| 969386 | N/A | N/A | 5860 | 5875 | GGCAGTTTT | kk-d9-ee | 80 | 123 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| | | | | | GTAAGTG | ekk | | |
| 969396 | N/A | N/A | 8746 | 8761 | TAATTCTAT TAGAGGG | kk-d9-ee ekk | 59 | 220 |
| 969406 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTA AGTGCAA | kk-d9-ek eke | 91 | 1917 |
| 969416 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGA GGGCTAG | kk-d9-ek eke | 67 | 150 |
| 969426 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACT CTTGGGC | kk-d9-ek eke | 78 | 243 |
| 969436 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAA TTCCAC | kk-d9-ek eke | 87 | 1730 |
| 969446 | 972 | 987 | 13063 | 13078 | GTAAGTATT GCCAGCT | kk-d9-ek eke | 69 | 1933 |
| 969456 | N/A | N/A | 6550 | 6565 | ATATCAGAT GGGTACT | kk-d9-ek eke | 27 | 620 |
| 969466 | N/A | N/A | 8746 | 8761 | TAATTCTAT TAGAGGG | kk-d9-ek eke | 46 | 220 |
| 969476 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTG CAACCAA | kk-d9-kd kdk | 74 | 1025 |
| 969486 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCA GTGTCTT | kk-d9-kd kdk | 81 | 1914 |
| 969496 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATAT ATTCTTT | kk-d9-kd kdk | 91 | 1925 |
| 969506 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kk-d9-kd kdk | 89 | 1249 |
| 971916 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCC AGCTAAG | kk-d9-ke kek | 65 | 1479 |
| 971926 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCT GACTTGG | kk-d9-ke kek | 83 | 1924 |
| 971946 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATAT TTGATCC | kk-d9-ke kek | 78 | 1934 |
| 971956 | N/A | N/A | 8323 | 8338 | GGGTTATGA | kk-d9-ke | 84 | 1935 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| | | | | | AATTATT | kek | | |
| 971966 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kk-d9-ke kek | 48 | 1480 |
| 971976 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGACTTG | kk-d9-ke kek | 79 | 1905 |
| 971996 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACT CTTGGGC | kkk-d8-k dkdk | 73 | 243 |
| 972006 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kkk-d8-k dkdk | 76 | 1249 |
| 972026 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGG TACTTCT | kkk-d8-k ekek | 50 | 411 |
| 972036 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAG AGGGCTA | kkk-d8-k ekek | 42 | 80 |
| 972046 | 2738 | 2753 | 14829 | 14844 | ATGCTAATT TTCTGAC | kkk-d8-k ekek | 95 | 1912 |
| 972056 | N/A | N/A | 8166 | 8181 | GGCATTGAG AATTTCC | kkk-d8-k ekek | 20 | 1913 |
| 972066 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kkk-d8-k ekek | 24 | 13 |
| 972076 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTTC | kkk-d8-k ekek | 54 | 481 |
| 972096 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATAT TTGATCC | kkk-d9-k eke | 96 | 1981 |
| 972106 | N/A | N/A | 8334 | 8349 | AACACATCA TTGGGTT | kkk-d9-k eke | 21 | 496 |
| 972116 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATAT ATTCTTT | kkk-d9-k eke | 94 | 1925 |
| 972126 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kkk-d9-k eke | 55 | 1249 |
| 972136 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAAC TCAGGTG | kkk-d9-k kke | 74 | 81 |
| 972146 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTG | kkk-d9-k | 99 | 1904 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| | | | | | ATGTGGT | kke | | |
| 972156 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACT CAGGTGA | kkk-d9-k kke | 59 | 151 |
| 972166 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATG GTACAGG | kkk-d9-k kke | 93 | 677 |
| 972176 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAA TTATTGG | kkk-d9-k kke | 96 | 76 |
| 972186 | 2252 | 2267 | 14343 | 14358 | CCGTCAATA TATTCTT | kkk-d9-k kke | 98 | 1936 |
| 972196 | N/A | N/A | 8165 | 8180 | GCATTCAGA ATTTCCA | kkk-d9-k kke | 95 | 1937 |

Таблица 32

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 904082 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kkk-d10- kkk | 94 | 1925 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10- kkk | 100 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTG TG | kkk-d10- kkk | 94 | 1899 |
| 969057 | 1031 | 1046 | 13122 | 13137 | AGATTGGCTC TGGCTC | k-d10-ke kek | 40 | 654 |
| 969067 | N/A | N/A | 8162 | 8177 | TTCAGAATTT CCACTA | k-d10-ke kek | 87 | 1186 |
| 969077 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | k-d10-ke kek | 79 | 13 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-------------------|----|------|
| 969087 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | k-d10-ke kek | 92 | 1577 |
| 969097 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | k-d10-ke kek | 45 | 80 |
| 969107 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | k-d9-kek eke | 39 | 1909 |
| 969117 | N/A | N/A | 8364 | 8379 | TTATACCAGT GTCTTC | k-d9-kek eke | 82 | 1938 |
| 969127 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | k-d9-kek eke | 96 | 1925 |
| 969137 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGCT GACTTG | k-d9-kek eke | 72 | 1905 |
| 969157 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kek-d9-e ekkk | 99 | 1900 |
| 969167 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kek-d9-e ekkk | 90 | 76 |
| 969177 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kk-d10-k eke | 65 | 1411 |
| 969187 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d10-k eke | 92 | 1183 |
| 969207 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kk-d10-k eke | 92 | 1095 |
| 969217 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kk-d10-k eke | 97 | 1890 |
| 969227 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kk-d8-ee eekkk | 69 | 1900 |
| 969237 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kk-d8-ee eekkk | 54 | 356 |
| 969247 | N/A | N/A | 5410 | 5425 | TCTCATGGTA CAGGAG | kk-d8-ke kekkk | 26 | 537 |
| 969257 | N/A | N/A | 8235 | 8250 | GTATTGTTTT TGTGGG | kk-d8-ke kekkk | 39 | 1921 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969267 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kk-d8-ke kekk | 2 | 1411 |
| 969277 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d8-ke kekk | 57 | 1902 |
| 969287 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kk-d8-ke kekk | 27 | 1911 |
| 969297 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kk-d8-ke kekk | 52 | 413 |
| 969317 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGGT ACTTCT | kk-d9-ee ekkk | 88 | 411 |
| 969327 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kk-d9-ee ekkk | 87 | 80 |
| 969337 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kk-d9-ee ekkk | 94 | 1283 |
| 969347 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kk-d9-ee ekkk | 97 | 1899 |
| 969357 | 1034 | 1049 | 13125 | 13140 | TGAAGATTG GCTCTGG | kk-d9-ee ekkk | 82 | 1931 |
| 969367 | N/A | N/A | 7923 | 7938 | GGGAATTAT GGAATTG | kk-d9-ee ekkk | 86 | 1596 |
| 969377 | N/A | N/A | 8308 | 8323 | TGGTTCAAAA GCAGCA | kk-d9-ee ekkk | 93 | 1048 |
| 969387 | N/A | N/A | 6550 | 6565 | ATATCAGATG GGTACT | kk-d9-ee ekkk | 52 | 620 |
| 969407 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGGT ACTTCT | kk-d9-ek eke | 91 | 411 |
| 969417 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kk-d9-ek eke | 85 | 80 |
| 969427 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kk-d9-ek eke | 88 | 1283 |
| 969437 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kk-d9-ek eke | 98 | 1899 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| 969447 | 1035 | 1050 | 13126 | 13141 | CTGAAGATTG GCTCTG | kk-d9-ek eke | 53 | 1939 |
| 969457 | N/A | N/A | 6704 | 6719 | GTGTATTTCT TGATGT | kk-d9-ek eke | 94 | 1940 |
| 969467 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAAA CTCAGG | kk-d9-ek eke | 95 | 1327 |
| 969477 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTAA GTGCAA | kk-d9-kd kdk | 91 | 1917 |
| 969487 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | kk-d9-kd kdk | 68 | 150 |
| 969497 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kk-d9-kd kdk | 90 | 243 |
| 969507 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kk-d9-kd kdk | 84 | 1730 |
| 971917 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kk-d9-ke kek | 37 | 1411 |
| 971927 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d9-ke kek | 51 | 1183 |
| 971947 | N/A | N/A | 5452 | 5467 | CGTGTTATAT TTGATC | kk-d9-ke kek | 88 | 1906 |
| 971957 | N/A | N/A | 8335 | 8350 | CAACACATC ATTGGGT | kk-d9-ke kek | 43 | 1907 |
| 971967 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kk-d9-ke kek | 94 | 1925 |
| 971977 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kk-d9-ke kek | 82 | 1249 |
| 971997 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGA CTG | kkk-d8-k dkdk | 93 | 1283 |
| 972007 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kkk-d8-k dkdk | 88 | 1730 |
| 972017 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kkk-d8-k ekek | 68 | 81 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 972027 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTGA TGTGGT | kkk-d8-k ekek | 95 | 1904 |
| 972037 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC AGGTGA | kkk-d8-k ekek | 40 | 151 |
| 972047 | N/A | N/A | 5414 | 5429 | TTATTCTCAT GGTACA | kkk-d8-k ekek | 53 | 1927 |
| 972057 | N/A | N/A | 8239 | 8254 | GTGAGTATTG TTTTTG | kkk-d8-k ekek | 85 | 1928 |
| 972067 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kkk-d8-k ekek | 47 | 1911 |
| 972077 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d8-k ekek | 73 | 413 |
| 972097 | N/A | N/A | 5855 | 5870 | TTTTGTAAGT GCAACC | kkk-d9-k eke | 98 | 1164 |
| 972107 | N/A | N/A | 8367 | 8382 | ACTTTATACC AGTGTC | kkk-d9-k eke | 65 | 1941 |
| 972117 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kkk-d9-k eke | 66 | 243 |
| 972127 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kkk-d9-k eke | 86 | 1730 |
| 972137 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kkk-d9-k kke | 89 | 1479 |
| 972147 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCTG ACTTGG | kkk-d9-k kke | 94 | 1924 |
| 972167 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kkk-d9-k kke | 89 | 1887 |
| 972177 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kkk-d9-k kke | 59 | 426 |
| 972187 | 2341 | 2356 | 14432 | 14447 | TGTTCTAACT CTTGGG | kkk-d9-k kke | 89 | 313 |
| 972197 | N/A | N/A | 8238 | 8253 | TGAGTATTGT TTTTGT | kkk-d9-k kke | 95 | 1916 |

Таблица 33

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 904619 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kkk-d10- kkk | 97 | 677 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10- kkk | 100 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTGTG | kkk-d10- kkk | 94 | 1899 |
| 969058 | N/A | N/A | 5410 | 5425 | TCTCATGGTA CAGGAG | k-d10-ke kek | 61 | 537 |
| 969068 | N/A | N/A | 8235 | 8250 | GTATTGTTTT TGTGGG | k-d10-ke kek | 77 | 1921 |
| 969078 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | k-d10-ke kek | 54 | 1911 |
| 969088 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GТАCTTC | k-d10-ke kek | 73 | 481 |
| 969098 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | k-d10-ke kek | 45 | 1326 |
| 969108 | N/A | N/A | 5852 | 5867 | TGTAAGTGC AACCAAT | k-d9-kek eke | 67 | 955 |
| 969118 | N/A | N/A | 8741 | 8756 | CTATTAGAG GGCTAGT | k-d9-kek eke | 34 | 1674 |
| 969128 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | k-d9-kek eke | 77 | 243 |
| 969138 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG | k-d9-kek | 88 | 1249 |

| | | | | | GAATTGC | eke | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969158 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kek-d9-e ekk | 94 | 1887 |
| 969168 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kek-d9-e ekk | 87 | 426 |
| 969178 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d10-k eke | 98 | 1901 |
| 969188 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d10-k eke | 88 | 1902 |
| 969198 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kk-d10-k eke | 94 | 1920 |
| 969208 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kk-d10-k eke | 94 | 1577 |
| 969218 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kk-d10-k eke | 78 | 1326 |
| 969228 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGC AACCAA | kk-d8-ee eekk | 70 | 1025 |
| 969238 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCAG TGTCTT | kk-d8-ee eekk | 89 | 1914 |
| 969248 | N/A | N/A | 5447 | 5462 | TATATTTGAT CCTCAA | kk-d8-ke kekk | 77 | 1932 |
| 969258 | N/A | N/A | 8331 | 8346 | ACATCATTGG GTTATG | kk-d8-ke kekk | 70 | 286 |
| 969268 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d8-ke kekk | 71 | 1901 |
| 969278 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d8-ke kekk | 66 | 1922 |
| 969288 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kk-d8-ke kekk | 10 | 1480 |
| 969298 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGAATTG | kk-d8-ke kekk | 72 | 1905 |
| 969308 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT | kk-d9-ee | 91 | 81 |

| | | | | | CAGGTG | ekk | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 969318 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTGA TGTGGT | kk-d9-ee ekk | 99 | 1904 |
| 969328 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC AGGTGA | kk-d9-ee ekk | 92 | 151 |
| 969338 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kk-d9-ee ekk | 92 | 677 |
| 969348 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kk-d9-ee ekk | 54 | 76 |
| 969358 | 2252 | 2267 | 14343 | 14358 | CCGTCAATAT ATTCTT | kk-d9-ee ekk | 98 | 1936 |
| 969368 | N/A | N/A | 8165 | 8180 | GCATTCAGA ATTCCA | kk-d9-ee ekk | 98 | 1937 |
| 969378 | 972 | 987 | 13063 | 13078 | GTAAGTATTG CCAGCT | kk-d9-ee ekk | 89 | 1933 |
| 969388 | N/A | N/A | 6704 | 6719 | GTGTATTTCT TGATGT | kk-d9-ee ekk | 96 | 1940 |
| 969398 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kk-d9-ek eke | 92 | 81 |
| 969408 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTGA TGTGGT | kk-d9-ek eke | 99 | 1904 |
| 969418 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC AGGTGA | kk-d9-ek eke | 91 | 151 |
| 969428 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kk-d9-ek eke | 95 | 677 |
| 969438 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kk-d9-ek eke | 68 | 76 |
| 969448 | 2253 | 2268 | 14344 | 14359 | TCCGTCAATA TATTCT | kk-d9-ek eke | 97 | 1897 |
| 969458 | N/A | N/A | 6820 | 6835 | GAACGCAAT GCTGACT | kk-d9-ek eke | 95 | 1888 |
| 969478 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGG | kk-d9-kd | 88 | 411 |

| | | | | | TACTTCT | kdk | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969488 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kk-d9-kd kdk | 87 | 80 |
| 969498 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kk-d9-kd kdk | 93 | 1283 |
| 969508 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kk-d9-kd kdk | 92 | 1899 |
| 971918 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d9-ke kek | 83 | 1901 |
| 971928 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d9-ke kek | 76 | 1902 |
| 971938 | N/A | N/A | 8832 | 8847 | GAAGCTTTA AACTCAG | kk-d9-ke kek | 84 | 1397 |
| 971948 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAG TGCAAC | kk-d9-ke kek | 88 | 1230 |
| 971958 | N/A | N/A | 8368 | 8383 | CACTTTATAC CAGTGT | kk-d9-ke kek | 14 | 1908 |
| 971968 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kk-d9-ke kek | 61 | 243 |
| 971978 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kk-d9-ke kek | 76 | 1730 |
| 971998 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kkk-d8-k dkdk | 81 | 677 |
| 972008 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d8-k dkdk | 54 | 1899 |
| 972018 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kkk-d8-k ekek | 66 | 1479 |
| 972028 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCT GACTTGG | kkk-d8-k ekek | 68 | 1924 |
| 972048 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATATT TGATCC | kkk-d8-k ekek | 75 | 1934 |
| 972058 | N/A | N/A | 8323 | 8338 | GGGTTATGA | kkk-d8-k | 73 | 1935 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| | | | | | AATTATT | ekek | | |
| 972068 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kkk-d8-k ekek | 16 | 1480 |
| 972078 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGAATTG | kkk-d8-k ekek | 71 | 1905 |
| 972088 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAA ACTCAGG | kkk-d9-k eke | 84 | 1327 |
| 972098 | N/A | N/A | 5859 | 5874 | GCAGTTTTGT AAGTGC | kkk-d9-k eke | 60 | 1647 |
| 972108 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kkk-d9-k eke | 73 | 1326 |
| 972118 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGAATTG | kkk-d9-k eke | 93 | 1283 |
| 972128 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d9-k eke | 81 | 1899 |
| 972138 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGC TCTGGCT | kkk-d9-k kke | 35 | 1411 |
| 972148 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kkk-d9-k kke | 90 | 1183 |
| 972168 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kkk-d9-k kke | 56 | 1095 |
| 972178 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATAACCA GTGTCT | kkk-d9-k kke | 95 | 1890 |
| 972188 | N/A | N/A | 5413 | 5428 | TATTCTCATG GTACAG | kkk-d9-k kke | 79 | 1915 |
| 972198 | N/A | N/A | 8322 | 8337 | GGTTATGAA ATTATTG | kkk-d9-k kke | 91 | 1930 |

Таблица 34

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

| Номер | SEQ | SEQ | SEQ | SEQ | Последователь | Химичес | % | SEQ |
|-------|-----|-----|-----|-----|---------------|---------|---|-----|
|-------|-----|-----|-----|-----|---------------|---------|---|-----|

| соединения | ID: 1, стартовый сайт | ID: 1, стоп-сайт | ID: 2, стартовый сайт | ID: 2, стоп-сайт | нось | кие характеристики | под авления | ID NO |
|------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------------|--------------------|-------------|-------|
| 904627 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kkk-d10-k kk | 100 | 1900 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10-k kk | 100 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d10-k kk | 94 | 1899 |
| 969059 | N/A | N/A | 5447 | 5462 | TATATTTGAT CCTCAA | k-d10-keke k | 89 | 1932 |
| 969069 | N/A | N/A | 8331 | 8346 | ACATCATTGG GTTATG | k-d10-keke k | 89 | 286 |
| 969079 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | k-d10-keke k | 44 | 1480 |
| 969089 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | k-d10-keke k | 92 | 413 |
| 969099 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | k-d10-keke k | 92 | 81 |
| 969109 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAG TGCAAC | k-d9-kekek e | 73 | 1230 |
| 969119 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | k-d9-kekek e | 37 | 150 |
| 969129 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | k-d9-kekek e | 88 | 1283 |
| 969139 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | k-d9-kekek e | 58 | 1730 |
| 969149 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kek-d9-eek k | 82 | 1920 |
| 969159 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kek-d9-eek k | 99 | 1095 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969169 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kek-d9-eek k | 95 | 1890 |
| 969179 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d10-ke ke | 78 | 607 |
| 969189 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d10-ke ke | 91 | 1922 |
| 969199 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kk-d10-ke ke | 89 | 13 |
| 969209 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTTC | kk-d10-ke ke | 83 | 481 |
| 969229 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTAA GTGCAA | kk-d8-eeee kk | 94 | 1917 |
| 969239 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | kk-d8-eeee kk | 44 | 150 |
| 969249 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kk-d8-keke kk | 69 | 1909 |
| 969259 | N/A | N/A | 8364 | 8379 | TTATACCAGT GTCTTC | kk-d8-keke kk | 68 | 1938 |
| 969269 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d8-keke kk | 20 | 607 |
| 969279 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kk-d8-keke kk | 63 | 1910 |
| 969289 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kk-d8-keke kk | 95 | 1925 |
| 969299 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kk-d8-keke kk | 74 | 1249 |
| 969309 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kk-d9-eeek k | 86 | 1479 |
| 969319 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCTG ACTTGG | kk-d9-eeek k | 88 | 1924 |
| 969339 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kk-d9-eeek k | 87 | 1887 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 969349 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kk-d9-eeek k | 51 | 426 |
| 969359 | 2341 | 2356 | 14432 | 14447 | TGTTCTAACT CTTGGG | kk-d9-eeek k | 97 | 313 |
| 969369 | N/A | N/A | 8238 | 8253 | TGAGTATTGT TTTTGT | kk-d9-eeek k | 87 | 1916 |
| 969379 | 1035 | 1050 | 13126 | 13141 | CTGAAGATTG GCTCTG | kk-d9-eeek k | 54 | 1939 |
| 969389 | N/A | N/A | 6820 | 6835 | GAACGCAAT GCTGACT | kk-d9-eeek k | 95 | 1888 |
| 969399 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kk-d9-ekek e | 78 | 1479 |
| 969409 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCTG ACTTGG | kk-d9-ekek e | 94 | 1924 |
| 969429 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kk-d9-ekek e | 94 | 1887 |
| 969439 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kk-d9-ekek e | 64 | 426 |
| 969449 | 2342 | 2357 | 14433 | 14448 | CTGTTCTAAC TCTTGG | kk-d9-ekek e | 97 | 383 |
| 969459 | N/A | N/A | 7924 | 7939 | TGGGAATTAT GGAATT | kk-d9-ekek e | 78 | 1929 |
| 969469 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kk-d9-kdk dk | 96 | 81 |
| 969479 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTGA TGTGGT | kk-d9-kdk dk | 97 | 1904 |
| 969489 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC AGGTGA | kk-d9-kdk dk | 89 | 151 |
| 969499 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kk-d9-kdk dk | 84 | 677 |
| 969509 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kk-d9-kdk dk | 71 | 76 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 971919 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d9-keke k | 76 | 607 |
| 971929 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d9-keke k | 75 | 1922 |
| 971939 | N/A | N/A | 8308 | 8323 | TGGTTCAAAA GCAGCA | kk-d9-keke k | 68 | 1048 |
| 971949 | N/A | N/A | 5860 | 5875 | GGCAGTTTTG TAAGTG | kk-d9-keke k | 65 | 123 |
| 971959 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTA GAGGGC | kk-d9-keke k | 56 | 1396 |
| 971969 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kk-d9-keke k | 96 | 1283 |
| 971979 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kk-d9-keke k | 90 | 1899 |
| 971999 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kkk-d8-kd kdk | 92 | 1900 |
| 972009 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kkk-d8-kd kdk | 91 | 76 |
| 972019 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kkk-d8-ke kek | 23 | 1411 |
| 972029 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kkk-d8-ke kek | 61 | 1183 |
| 972049 | N/A | N/A | 5452 | 5467 | CGTGTTATAT TTGATC | kkk-d8-ke kek | 82 | 1906 |
| 972059 | N/A | N/A | 8335 | 8350 | CAACACATC ATTGGGT | kkk-d8-ke kek | 30 | 1907 |
| 972069 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kkk-d8-ke kek | 94 | 1925 |
| 972079 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kkk-d8-ke kek | 66 | 1249 |
| 972089 | N/A | N/A | 8307 | 8322 | GGTTCAAAA GCAGCAT | kkk-d9-ke ke | 70 | 978 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|-----------------|----|------|
| 972099 | N/A | N/A | 6549 | 6564 | TATCAGATGG GTA CTT | kkk-d9-ke ke | 37 | 550 |
| 972109 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTA GAGGGC | kkk-d9-ke ke | 82 | 1396 |
| 972119 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kkk-d9-ke ke | 94 | 677 |
| 972129 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kkk-d9-ke ke | 93 | 76 |
| 972139 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kkk-d9-kk ke | 99 | 1901 |
| 972149 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kkk-d9-kk ke | 89 | 1902 |
| 972159 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kkk-d9-kk ke | 82 | 1920 |
| 972169 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kkk-d9-kk ke | 92 | 1577 |
| 972179 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kkk-d9-kk ke | 85 | 1326 |
| 972189 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATATT TGATCC | kkk-d9-kk ke | 94 | 1934 |
| 972199 | N/A | N/A | 8334 | 8349 | AACACATCAT TGGGTT | kkk-d9-kk ke | 58 | 496 |

Таблица 35

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 904763 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG | kkk-d10-k | 98 | 1095 |

| | | | | | CAACCA | kk | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|-----|------|
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10-k kk | 100 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d10-k kk | 94 | 1899 |
| 969060 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | k-d10-keke k | 82 | 1909 |
| 969070 | N/A | N/A | 8364 | 8379 | TTATACCAGT GTCTTC | k-d10-keke k | 82 | 1938 |
| 969080 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | k-d10-keke k | 90 | 1925 |
| 969090 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGAATTG | k-d10-keke k | 71 | 1905 |
| 969110 | N/A | N/A | 6546 | 6561 | CAGATGGGT ACTTCTG | k-d9-kekek e | 23 | 341 |
| 969120 | N/A | N/A | 8827 | 8842 | TTTAAACTCA GGTGAC | k-d9-kekek e | 43 | 1675 |
| 969130 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | k-d9-kekek e | 51 | 677 |
| 969140 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | k-d9-kekek e | 94 | 1899 |
| 969150 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kek-d9-eek k | 89 | 13 |
| 969160 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kek-d9-eek k | 96 | 1577 |
| 969170 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kek-d9-eek k | 94 | 80 |
| 969180 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kk-d10-ke ke | 96 | 1909 |
| 969190 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kk-d10-ke ke | 63 | 1910 |
| 969200 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC | kk-d10-ke | 73 | 1911 |

| | | | | | AGCTAA | ke | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969210 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kk-d10-ke ke | 98 | 413 |
| 969230 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGG TACTTCT | kk-d8-eeee kk | 78 | 411 |
| 969240 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kk-d8-eeee kk | 76 | 80 |
| 969250 | N/A | N/A | 5852 | 5867 | TGTAAGTGC AACCAAT | kk-d8-keke kk | 43 | 955 |
| 969260 | N/A | N/A | 8741 | 8756 | CTATTAGAG GGCTAGT | kk-d8-keke kk | 25 | 1674 |
| 969270 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kk-d8-keke kk | 43 | 1900 |
| 969280 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kk-d8-keke kk | 34 | 356 |
| 969290 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kk-d8-keke kk | 52 | 243 |
| 969300 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kk-d8-keke kk | 57 | 1730 |
| 969310 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGC TCTGGCT | kk-d9-eeek k | 63 | 1411 |
| 969320 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d9-eeek k | 94 | 1183 |
| 969340 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kk-d9-eeek k | 99 | 1095 |
| 969350 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kk-d9-eeek k | 96 | 1890 |
| 969360 | N/A | N/A | 5413 | 5428 | TATTCTCATG GTACAG | kk-d9-eeek k | 71 | 1915 |
| 969370 | N/A | N/A | 8322 | 8337 | GGTTATGAA ATTATTG | kk-d9-eeek k | 61 | 1930 |
| 969380 | 2253 | 2268 | 14344 | 14359 | TCCGTCATA | kk-d9-eeek | 96 | 1897 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| | | | | | TATTCT | k | | |
| 969390 | N/A | N/A | 7924 | 7939 | TGGGAATTAT GGAATT | kk-d9-eeek k | 63 | 1929 |
| 969400 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGC TCTGGCT | kk-d9-ekek e | 66 | 1411 |
| 969410 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d9-ekek e | 95 | 1183 |
| 969430 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kk-d9-ekek e | 97 | 1095 |
| 969440 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTATACCA GTGTCT | kk-d9-ekek e | 98 | 1890 |
| 969450 | 2738 | 2753 | 14829 | 14844 | ATGCTAATTT TCTGAC | kk-d9-ekek e | 95 | 1912 |
| 969460 | N/A | N/A | 8166 | 8181 | GGCATTGAG AATTTCC | kk-d9-ekek e | 93 | 1913 |
| 969470 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kk-d9-kdk dk | 69 | 1479 |
| 969480 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCT GACTTGG | kk-d9-kdk dk | 94 | 1924 |
| 969500 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kk-d9-kdk dk | 86 | 1887 |
| 969510 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kk-d9-kdk dk | 57 | 426 |
| 971920 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kk-d9-keke k | 91 | 1909 |
| 971930 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kk-d9-keke k | 82 | 1910 |
| 971940 | 972 | 987 | 13063 | 13078 | GTAAGTATTG CCAGCT | kk-d9-keke k | 53 | 1933 |
| 971950 | N/A | N/A | 6550 | 6565 | ATATCAGAT GGGTAAT | kk-d9-keke k | 21 | 620 |
| 971960 | N/A | N/A | 8746 | 8761 | TAATTCCTATT | kk-d9-keke | 34 | 220 |

| | | | | | AGAGGG | k | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 971970 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kk-d9-keke k | 76 | 677 |
| 971980 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kk-d9-keke k | 83 | 76 |
| 972000 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kkk-d8-kd kdk | 66 | 1887 |
| 972010 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kkk-d8-kd kdk | 48 | 426 |
| 972020 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kkk-d8-ke kek | 90 | 1901 |
| 972030 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kkk-d8-ke kek | 56 | 1902 |
| 972040 | N/A | N/A | 8832 | 8847 | GAAGCTTTA AACTCAG | kkk-d8-ke kek | 47 | 1397 |
| 972050 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAG TGCAAC | kkk-d8-ke kek | 59 | 1230 |
| 972060 | N/A | N/A | 8368 | 8383 | CACTTTATAC CAGTGT | kkk-d8-ke kek | 11 | 1908 |
| 972070 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kkk-d8-ke kek | 37 | 243 |
| 972080 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kkk-d8-ke kek | 65 | 1730 |
| 972090 | 971 | 986 | 13062 | 13077 | TAAGTATTGC CAGCTA | kkk-d9-ke ke | 78 | 1918 |
| 972100 | N/A | N/A | 6703 | 6718 | TGTATTTCTT GATGTG | kkk-d9-ke ke | 71 | 1926 |
| 972110 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kkk-d9-ke ke | 85 | 1920 |
| 972120 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kkk-d9-ke ke | 98 | 1900 |
| 972130 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT | kkk-d9-ke | 58 | 426 |

| | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|----------------------|-----------------|----|------|
| | | | | | GGGTTA | ke | | |
| 972140 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kkk-d9-kk ke | 44 | 607 |
| 972150 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kkk-d9-kk ke | 89 | 1922 |
| 972160 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAG CAGCATT | kkk-d9-kk ke | 80 | 13 |
| 972170 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GТАCTTC | kkk-d9-kk ke | 88 | 481 |
| 972190 | N/A | N/A | 5855 | 5870 | TTTTGTAAGT GCAACC | kkk-d9-kk ke | 98 | 1164 |
| 972200 | N/A | N/A | 8367 | 8382 | ACTTTATACC AGTGTC | kkk-d9-kk ke | 58 | 1941 |

Таблица 36

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % под авлени я | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|----------------|-----------|
| 904766 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kkk-d10-k kk | 97 | 1577 |
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10-k kk | 99 | 413 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d10-k kk | 93 | 1899 |
| 969061 | N/A | N/A | 5852 | 5867 | TGTAAGTGCA ACCAAT | k-d10-keke k | 81 | 955 |
| 969071 | N/A | N/A | 8741 | 8756 | CTATTAGAGG GCTAGT | k-d10-keke k | 28 | 1674 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969081 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | k-d10-keke k | 28 | 243 |
| 969091 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | k-d10-keke k | 92 | 1249 |
| 969111 | N/A | N/A | 6700 | 6715 | ATTTCTTGAT GTGGTG | k-d9-kekek e | 81 | 343 |
| 969131 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | k-d9-kekek e | 60 | 1900 |
| 969141 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | k-d9-kekek e | 77 | 76 |
| 969151 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kek-d9-eek k | 88 | 1911 |
| 969161 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTTC | kek-d9-eek k | 91 | 481 |
| 969171 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kek-d9-eek k | 77 | 1326 |
| 969181 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kk-d10-ke ke | 97 | 1900 |
| 969191 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kk-d10-ke ke | 77 | 356 |
| 969201 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kk-d10-ke ke | 70 | 1480 |
| 969211 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGCT GACTTG | kk-d10-ke ke | 89 | 1905 |
| 969221 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kk-d8-eeee kk | 95 | 81 |
| 969231 | N/A | N/A | 6701 | 6716 | TATTTCTTGA TGTGGT | kk-d8-eeee kk | 96 | 1904 |
| 969241 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC AGGTGA | kk-d8-eeee kk | 88 | 151 |
| 969251 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAG TGCAAC | kk-d8-keke kk | 62 | 1230 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| 969261 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | kk-d8-keke kk | 25 | 150 |
| 969271 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGC AACCAA | kk-d8-keke kk | 54 | 1025 |
| 969281 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCAG TGTCTT | kk-d8-keke kk | 51 | 1914 |
| 969291 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kk-d8-keke kk | 71 | 1283 |
| 969301 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kk-d8-keke kk | 85 | 1899 |
| 969311 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d9-eeek k | 83 | 1901 |
| 969321 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d9-eeek k | 77 | 1902 |
| 969331 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kk-d9-eeek k | 93 | 1920 |
| 969341 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kk-d9-eeek k | 92 | 1577 |
| 969351 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kk-d9-eeek k | 70 | 1326 |
| 969361 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATATT TGATCC | kk-d9-eeek k | 98 | 1934 |
| 969371 | N/A | N/A | 8334 | 8349 | AACACATCAT TGGGTT | kk-d9-eeek k | 43 | 496 |
| 969381 | 2342 | 2357 | 14433 | 14448 | CTGTTCTAAC TCTTGG | kk-d9-eeek k | 93 | 383 |
| 969391 | N/A | N/A | 8166 | 8181 | GGCATTTCAG AATTTCC | kk-d9-eeek k | 97 | 1913 |
| 969401 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d9-ekek e | 90 | 1901 |
| 969411 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d9-ekek e | 87 | 1902 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 969421 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kk-d9-ekek e | 92 | 1920 |
| 969431 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kk-d9-ekek e | 91 | 1577 |
| 969441 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kk-d9-ekek e | 25 | 1326 |
| 969451 | N/A | N/A | 5414 | 5429 | TTATTCTCAT GGTACA | kk-d9-ekek e | 51 | 1927 |
| 969461 | N/A | N/A | 8239 | 8254 | GTGAGTATTG TTTTTG | kk-d9-ekek e | 93 | 1928 |
| 969471 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kk-d9-kdk dk | 65 | 1411 |
| 969481 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d9-kdk dk | 82 | 1183 |
| 969501 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kk-d9-kdk dk | 99 | 1095 |
| 969511 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kk-d9-kdk dk | 92 | 1890 |
| 971921 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kk-d9-keke k | 80 | 1900 |
| 971931 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kk-d9-keke k | 74 | 356 |
| 971941 | 1035 | 1050 | 13126 | 13141 | CTGAAGATTG GCTCTG | kk-d9-keke k | 45 | 1939 |
| 971951 | N/A | N/A | 6704 | 6719 | GTGTATTTCT TGATGT | kk-d9-keke k | 95 | 1940 |
| 971961 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAAA CTCAGG | kk-d9-keke k | 48 | 1327 |
| 971971 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kk-d9-keke k | 81 | 1887 |
| 971981 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kk-d9-keke k | 50 | 426 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 971991 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kkk-d8-kd kdk | 74 | 1920 |
| 972001 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kkk-d8-kd kdk | 71 | 1095 |
| 972011 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kkk-d8-kd kdk | 87 | 1890 |
| 972021 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kkk-d8-ke kek | 54 | 607 |
| 972031 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kkk-d8-ke kek | 55 | 1922 |
| 972041 | N/A | N/A | 8308 | 8323 | TGGTTCAAAA GCAGCA | kkk-d8-ke kek | 57 | 1048 |
| 972051 | N/A | N/A | 5860 | 5875 | GGCAGTTTTG TAAGTG | kkk-d8-ke kek | 32 | 123 |
| 972061 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTA GAGGGC | kkk-d8-ke kek | 41 | 1396 |
| 972071 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGACTG | kkk-d8-ke kek | 88 | 1283 |
| 972081 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d8-ke kek | 56 | 1899 |
| 972091 | 1034 | 1049 | 13125 | 13140 | TGAAGATTG GCTCTGG | kkk-d9-ke ke | 54 | 1931 |
| 972101 | N/A | N/A | 6819 | 6834 | AACGCAATG CTGACTT | kkk-d9-ke ke | 83 | 1919 |
| 972121 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kkk-d9-ke ke | 49 | 1095 |
| 972131 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kkk-d9-ke ke | 94 | 1890 |
| 972141 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kkk-d9-kk ke | 96 | 1909 |
| 972151 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kkk-d9-kk ke | 85 | 1910 |

| | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 972161 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kkk-d9-kk ke | 49 | 1911 |
| 972171 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d9-kk ke | 98 | 413 |
| 972191 | N/A | N/A | 5859 | 5874 | GCAGTTTTGT AAGTGC | kkk-d9-kk ke | 76 | 1647 |
| 972201 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTA GAGGGC | kkk-d9-kk ke | 70 | 1396 |

Таблица 37

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10-k kk | 100 | 413 |
| 905139 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGA CT TG | kkk-d10-k kk | 94 | 1905 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTG | kkk-d10-k kk | 94 | 1899 |
| 969062 | N/A | N/A | 5856 | 5871 | GTTTTGTAAG TGCAAC | k-d10-keke k | 92 | 1230 |
| 969072 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | k-d10-keke k | 42 | 150 |
| 969082 | 2736 | 2751 | 14827 | 14842 | GCTAATTTTC TGA CT TG | k-d10-keke k | 98 | 1283 |
| 969092 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | k-d10-keke k | 67 | 1730 |
| 969102 | N/A | N/A | 8828 | 8843 | CTTTAAACTC | k-d9-kekek | 70 | 151 |

| | | | | | AGGTGA | e | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969112 | N/A | N/A | 6816 | 6831 | GCAATGCTG ACTTGGC | k-d9-kekek e | 45 | 1903 |
| 969132 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | k-d9-kekek e | 51 | 1887 |
| 969142 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | k-d9-kekek e | 36 | 426 |
| 969152 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kek-d9-eek k | 87 | 1480 |
| 969162 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kek-d9-eek k | 99 | 413 |
| 969172 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kek-d9-eek k | 93 | 81 |
| 969182 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGC AACCAA | kk-d10-ke ke | 81 | 1025 |
| 969192 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCAG TGTCTT | kk-d10-ke ke | 84 | 1914 |
| 969202 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kk-d10-ke ke | 87 | 1925 |
| 969212 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kk-d10-ke ke | 40 | 1249 |
| 969222 | 969 | 984 | 13060 | 13075 | AGTATTGCCA GCTAAG | kk-d8-eeee kk | 59 | 1479 |
| 969232 | N/A | N/A | 6817 | 6832 | CGCAATGCT GACTTGG | kk-d8-eeee kk | 68 | 1924 |
| 969252 | N/A | N/A | 6546 | 6561 | CAGATGGGT ACTTCTG | kk-d8-keke kk | 10 | 341 |
| 969262 | N/A | N/A | 8827 | 8842 | TTTAAACTCA GGTGAC | kk-d8-keke kk | 16 | 1675 |
| 969272 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTAA GTGCAA | kk-d8-keke kk | 84 | 1917 |
| 969282 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA | kk-d8-keke | 26 | 80 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| | | | | | GGGCTA | kk | | |
| 969292 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kk-d8-keke kk | 34 | 677 |
| 969302 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kk-d8-keke kk | 86 | 76 |
| 969312 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d9-eeek k | 86 | 607 |
| 969322 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d9-eeek k | 90 | 1922 |
| 969332 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kk-d9-eeek k | 86 | 13 |
| 969342 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTA CTTC | kk-d9-eeek k | 67 | 481 |
| 969362 | N/A | N/A | 5855 | 5870 | TTTTGTAAGT GCAACC | kk-d9-eeek k | 99 | 1164 |
| 969372 | N/A | N/A | 8367 | 8382 | ACTTTATACC AGTGTC | kk-d9-eeek k | 91 | 1941 |
| 969382 | 2738 | 2753 | 14829 | 14844 | ATGCTAATTT TCTGAC | kk-d9-eeek k | 88 | 1912 |
| 969392 | N/A | N/A | 8239 | 8254 | GTGAGTATTG TTTTTG | kk-d9-eeek k | 92 | 1928 |
| 969402 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d9-ekek e | 79 | 607 |
| 969412 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d9-ekek e | 89 | 1922 |
| 969422 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kk-d9-ekek e | 82 | 13 |
| 969432 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTA CTTC | kk-d9-ekek e | 73 | 481 |
| 969452 | N/A | N/A | 5451 | 5466 | GTGTTATATT TGATCC | kk-d9-ekek e | 96 | 1934 |
| 969462 | N/A | N/A | 8323 | 8338 | GGGTTATGA | kk-d9-ekek | 88 | 1935 |

| | | | | | AATTATT | e | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| 969472 | 2735 | 2750 | 14826 | 14841 | CTAATTTTCT GACTGT | kk-d9-kdk dk | 84 | 1901 |
| 969482 | N/A | N/A | 8163 | 8178 | ATTCAGAATT TCCACT | kk-d9-kdk dk | 79 | 1902 |
| 969492 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kk-d9-kdk dk | 86 | 1920 |
| 969502 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kk-d9-kdk dk | 95 | 1577 |
| 969512 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kk-d9-kdk dk | 74 | 1326 |
| 971922 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGC AACCAA | kk-d9-keke k | 69 | 1025 |
| 971932 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCAG TGTCTT | kk-d9-keke k | 89 | 1914 |
| 971942 | 2253 | 2268 | 14344 | 14359 | TCCGTC AATA TATTCT | kk-d9-keke k | 94 | 1897 |
| 971952 | N/A | N/A | 6820 | 6835 | GAACGCAAT GCTGACT | kk-d9-keke k | 78 | 1888 |
| 971972 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | kk-d9-keke k | 98 | 1095 |
| 971982 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | kk-d9-keke k | 86 | 1890 |
| 971992 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kkk-d8-kd kdk | 23 | 13 |
| 972002 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kkk-d8-kd kdk | 93 | 1577 |
| 972012 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kkk-d8-kd kdk | 78 | 80 |
| 972022 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kkk-d8-ke kek | 92 | 1909 |
| 972032 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT | kkk-d8-ke | 86 | 1910 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| | | | | | ATTGGT | kek | | |
| 972042 | 972 | 987 | 13063 | 13078 | GTAAGTATTG CCAGCT | kkk-d8-ke kek | 73 | 1933 |
| 972052 | N/A | N/A | 6550 | 6565 | ATATCAGAT GGGTA CT | kkk-d8-ke kek | 28 | 620 |
| 972062 | N/A | N/A | 8746 | 8761 | TAATTCTATT AGAGGG | kkk-d8-ke kek | 41 | 220 |
| 972072 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | kkk-d8-ke kek | 70 | 677 |
| 972082 | N/A | N/A | 8321 | 8336 | GTTATGAAAT TATTGG | kkk-d8-ke kek | 79 | 76 |
| 972092 | 2252 | 2267 | 14343 | 14358 | CCGTCAATAT ATTCTT | kkk-d9-ke ke | 97 | 1936 |
| 972102 | N/A | N/A | 7923 | 7938 | GGGAATTAT GGAATTG | kkk-d9-ke ke | 63 | 1596 |
| 972122 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kkk-d9-ke ke | 92 | 1577 |
| 972132 | N/A | N/A | 8743 | 8758 | TTCTATTAGA GGGCTA | kkk-d9-ke ke | 91 | 80 |
| 972142 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kkk-d9-kk ke | 98 | 1900 |
| 972152 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kkk-d9-kk ke | 78 | 356 |
| 972162 | 1033 | 1048 | 13124 | 13139 | GAAGATTGG CTCTGGC | kkk-d9-kk ke | 70 | 1480 |
| 972172 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGC TGA CTTG | kkk-d9-kk ke | 88 | 1905 |
| 972182 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAA ACTCAGG | kkk-d9-kk ke | 72 | 1327 |
| 972192 | N/A | N/A | 6549 | 6564 | TATCAGATG GGTA CTT | kkk-d9-kk ke | 69 | 550 |

Таблица 38

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

| Номер соединения | SEQ ID: 1, стартовый сайт | SEQ ID: 1, стоп-сайт | SEQ ID: 2, стартовый сайт | SEQ ID: 2, стоп-сайт | Последовательность | Химические характеристики | % подавления | SEQ ID NO |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|-----------|
| 905095 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kkk-d10-k kk | 99 | 413 |
| 905469 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kkk-d10-k kk | 94 | 1730 |
| 905491 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTTG | kkk-d10-k kk | 93 | 1899 |
| 969063 | N/A | N/A | 6546 | 6561 | CAGATGGGT ACTTCTG | k-d10-keke k | 44 | 341 |
| 969073 | N/A | N/A | 8827 | 8842 | TTTAAACTCA GGTGAC | k-d10-keke k | 45 | 1675 |
| 969083 | N/A | N/A | 5412 | 5427 | ATTCTCATGG TACAGG | k-d10-keke k | 83 | 677 |
| 969093 | N/A | N/A | 8237 | 8252 | GAGTATTGTT TTTGTTG | k-d10-keke k | 90 | 1899 |
| 969103 | 968 | 983 | 13059 | 13074 | GTATTGCCAG CTAAGG | k-d9-kekek e | 70 | 1410 |
| 969113 | N/A | N/A | 7920 | 7935 | AATTATGGA ATTGCAG | k-d9-kekek e | 55 | 1923 |
| 969123 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | k-d9-kekek e | 52 | 1920 |
| 969133 | N/A | N/A | 5854 | 5869 | TTTGTAAGTG CAACCA | k-d9-kekek e | 95 | 1095 |
| 969143 | N/A | N/A | 8366 | 8381 | CTTTATACCA GTGTCT | k-d9-kekek e | 92 | 1890 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|----------------------|------------------|----|------|
| 969153 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kek-d9-eek k | 93 | 1925 |
| 969163 | N/A | N/A | 6818 | 6833 | ACGCAATGCT GACTTG | kek-d9-eek k | 91 | 1905 |
| 969183 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTAA GTGCAA | kk-d10-ke ke | 92 | 1917 |
| 969193 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | kk-d10-ke ke | 72 | 150 |
| 969203 | 2340 | 2355 | 14431 | 14446 | GTTCTAACTC TTGGGC | kk-d10-ke ke | 84 | 243 |
| 969213 | N/A | N/A | 8164 | 8179 | CATTCAGAAT TTCCAC | kk-d10-ke ke | 84 | 1730 |
| 969223 | 1032 | 1047 | 13123 | 13138 | AAGATTGGCT CTGGCT | kk-d8-eeee kk | 55 | 1411 |
| 969233 | N/A | N/A | 7921 | 7936 | GAATTATGG AATTGCA | kk-d8-eeee kk | 95 | 1183 |
| 969253 | N/A | N/A | 6700 | 6715 | ATTTCTTGAT GTGGTG | kk-d8-keke kk | 69 | 343 |
| 969273 | N/A | N/A | 6547 | 6562 | TCAGATGGGT ACTTCT | kk-d8-keke kk | 62 | 411 |
| 969293 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kk-d8-keke kk | 46 | 1887 |
| 969303 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kk-d8-keke kk | 20 | 426 |
| 969313 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kk-d9-eeek k | 96 | 1909 |
| 969323 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kk-d9-eeek k | 39 | 1910 |
| 969333 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kk-d9-eeek k | 63 | 1911 |
| 969343 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kk-d9-eeek k | 97 | 413 |

| | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-------|-------|----------------------|-----------------|----|------|
| 969363 | N/A | N/A | 5859 | 5874 | GCAGTTTTGT AAGTGC | kk-d9-eeek k | 79 | 1647 |
| 969373 | N/A | N/A | 8745 | 8760 | AATTCTATTA GAGGGC | kk-d9-eeek k | 73 | 1396 |
| 969383 | N/A | N/A | 5414 | 5429 | TTATTCTCAT GGTACA | kk-d9-eeek k | 48 | 1927 |
| 969393 | N/A | N/A | 8323 | 8338 | GGGTTATGA AATTATT | kk-d9-eeek k | 77 | 1935 |
| 969403 | N/A | N/A | 5448 | 5463 | TTATATTTGA TCCTCA | kk-d9-ekek e | 96 | 1909 |
| 969413 | N/A | N/A | 8320 | 8335 | TTATGAAATT ATTGGT | kk-d9-ekek e | 74 | 1910 |
| 969423 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kk-d9-ekek e | 49 | 1911 |
| 969433 | N/A | N/A | 6702 | 6717 | GTATTTCTTG ATGTGG | kk-d9-ekek e | 96 | 413 |
| 969453 | N/A | N/A | 5452 | 5467 | CGTGTTATAT TTGATC | kk-d9-ekek e | 76 | 1906 |
| 969463 | N/A | N/A | 8335 | 8350 | CAACACATC ATTGGGT | kk-d9-ekek e | 80 | 1907 |
| 969473 | N/A | N/A | 5411 | 5426 | TTCTCATGGT ACAGGA | kk-d9-kdk dk | 89 | 607 |
| 969483 | N/A | N/A | 8236 | 8251 | AGTATTGTTT TTGTGG | kk-d9-kdk dk | 72 | 1922 |
| 969493 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAG CAGCATT | kk-d9-kdk dk | 73 | 13 |
| 969503 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTTC | kk-d9-kdk dk | 78 | 481 |
| 971923 | N/A | N/A | 5857 | 5872 | AGTTTTGTAA GTGCAA | kk-d9-keke k | 81 | 1917 |
| 971933 | N/A | N/A | 8742 | 8757 | TCTATTAGAG GGCTAG | kk-d9-keke k | 52 | 150 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|------------------|----|------|
| 971943 | 2342 | 2357 | 14433 | 14448 | CTGTTCTAAC TCTTGG | kk-d9-keke k | 88 | 383 |
| 971953 | N/A | N/A | 7924 | 7939 | TGGGAATTAT GGAATT | kk-d9-keke k | 87 | 1929 |
| 971963 | N/A | N/A | 8830 | 8845 | AGCTTTAAAC TCAGGT | kk-d9-keke k | 87 | 1920 |
| 971973 | N/A | N/A | 5858 | 5873 | CAGTTTTGTA AGTGCA | kk-d9-keke k | 91 | 1577 |
| 971983 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kk-d9-keke k | 46 | 1326 |
| 971993 | 970 | 985 | 13061 | 13076 | AAGTATTGCC AGCTAA | kkk-d8-kd kdk | 54 | 1911 |
| 972003 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTACTION | kkk-d8-kd kdk | 79 | 481 |
| 972013 | N/A | N/A | 8744 | 8759 | ATTCTATTAG AGGGCT | kkk-d8-kd kdk | 78 | 1326 |
| 972023 | N/A | N/A | 5449 | 5464 | GTTATATTTG ATCCTC | kkk-d8-ke kek | 66 | 1900 |
| 972033 | N/A | N/A | 8332 | 8347 | CACATCATTG GGTTAT | kkk-d8-ke kek | 58 | 356 |
| 972043 | 1035 | 1050 | 13126 | 13141 | CTGAAGATTG GCTCTG | kkk-d8-ke kek | 36 | 1939 |
| 972053 | N/A | N/A | 6704 | 6719 | GTGTATTTCT TGATGT | kkk-d8-ke kek | 84 | 1940 |
| 972063 | N/A | N/A | 8831 | 8846 | AAGCTTTAAA CTCAGG | kkk-d8-ke kek | 16 | 1327 |
| 972073 | N/A | N/A | 5450 | 5465 | TGTTATATTT GATCCT | kkk-d8-ke kek | 59 | 1887 |
| 972083 | N/A | N/A | 8333 | 8348 | ACACATCATT GGGTTA | kkk-d8-ke kek | 32 | 426 |
| 972093 | 2341 | 2356 | 14432 | 14447 | TGTTCTAACT CTTGGG | kkk-d9-ke ke | 88 | 313 |

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|-------|-------|-----------------------|-----------------|----|------|
| 972103 | N/A | N/A | 8165 | 8180 | GCATTCAGA ATTTCCA | kkk-d9-ke ke | 84 | 1937 |
| 972113 | N/A | N/A | 8306 | 8321 | GTTCAAAAG CAGCATT | kkk-d9-ke ke | 85 | 13 |
| 972123 | N/A | N/A | 6548 | 6563 | ATCAGATGG GTA CTTC | kkk-d9-ke ke | 85 | 481 |
| 972133 | N/A | N/A | 8829 | 8844 | GCTTTAAACT CAGGTG | kkk-d9-ke ke | 82 | 81 |
| 972143 | N/A | N/A | 5853 | 5868 | TTGTAAGTGC AACCAA | kkk-d9-kk ke | 78 | 1025 |
| 972153 | N/A | N/A | 8365 | 8380 | TTTATACCAG TGTCTT | kkk-d9-kk ke | 80 | 1914 |
| 972163 | 2251 | 2266 | 14342 | 14357 | CGTCAATATA TTCTTT | kkk-d9-kk ke | 95 | 1925 |
| 972173 | N/A | N/A | 7922 | 7937 | GGAATTATG GAATTGC | kkk-d9-kk ke | 65 | 1249 |
| 972183 | N/A | N/A | 8307 | 8322 | GGTTCAAAA GCAGCAT | kkk-d9-kk ke | 74 | 978 |
| 972193 | N/A | N/A | 6703 | 6718 | TGTATTTCTT GATGTG | kkk-d9-kk ke | 87 | 1926 |

Пример 2. Дозозависимое антисмысловое подавление APOL1 человека в клетках A431

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

Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций сEt-гэпмеров 3-10-3, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA APOL1 с

помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS35962. Уровни mRNA APOL1 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления APOL1 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 39

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|--------|---------|---------|------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 19 | 60 | 83 | 93 | 0,2 |
| 903830 | 54 | 85 | 95 | 97 | < 0,1 |
| 903862 | 49 | 69 | 88 | 93 | < 0,1 |
| 903894 | 41 | 67 | 87 | 94 | 0,1 |
| 904119 | 49 | 70 | 82 | 85 | < 0,1 |
| 904758 | 36 | 63 | 83 | 92 | 0,1 |
| 904760 | 75 | 93 | 99 | 99 | < 0,1 |
| 904823 | 50 | 74 | 85 | 91 | < 0,1 |
| 905142 | 32 | 74 | 90 | 95 | 0,1 |
| 905143 | 52 | 76 | 92 | 97 | < 0,1 |
| 905270 | 44 | 78 | 90 | 94 | < 0,1 |
| 905271 | 44 | 66 | 86 | 91 | 0,1 |
| 905398 | 59 | 82 | 94 | 96 | < 0,1 |
| 905462 | 42 | 73 | 90 | 95 | 0,1 |
| 905463 | 42 | 67 | 85 | 94 | 0,1 |
| 905494 | 51 | 73 | 84 | 91 | < 0,1 |
| 905654 | 57 | 74 | 92 | 94 | < 0,1 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 905655 | 61 | 80 | 90 | 94 | < 0,1 |
|--------|----|----|----|----|-------|

Таблица 40

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

Таблица 41

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|--------|---------|---------|------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |

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

Таблица 42

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 904766 | 96 | 98 | 99 | 99 | < 0,1 |
| 904829 | 41 | 75 | 84 | 89 | 0,1 |
| 905021 | 38 | 73 | 90 | 95 | 0,1 |
| 905022 | 47 | 76 | 92 | 97 | < 0,1 |
| 905149 | 38 | 65 | 85 | 93 | 0,1 |
| 905277 | 24 | 50 | 80 | 92 | 0,3 |
| 905373 | 74 | 93 | 98 | 99 | < 0,1 |
| 905404 | 27 | 58 | 77 | 88 | 0,2 |
| 905501 | 29 | 67 | 86 | 92 | 0,1 |
| 905565 | 20 | 49 | 73 | 89 | 0,3 |
| 905757 | 18 | 56 | 78 | 86 | 0,3 |
| 905758 | 26 | 65 | 85 | 92 | 0,2 |

Таблица 43

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 905407 | 38 | 67 | 86 | 93 | 0,1 |
| 905408 | 23 | 61 | 83 | 92 | 0,2 |
| 905471 | 59 | 82 | 86 | 86 | < 0,1 |
| 905600 | 52 | 81 | 94 | 98 | < 0,1 |
| 905631 | 32 | 52 | 71 | 83 | 0,2 |

Таблица 44

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

Таблица 45

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|-----------|------------|------------|---------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 73 | 85 | 92 | 95 | < 0,1 |
| 903940 | 64 | 83 | 92 | 96 | < 0,1 |
| 904101 | 74 | 85 | 92 | 94 | < 0,1 |
| 904102 | 75 | 88 | 94 | 96 | < 0,1 |
| 904420 | 22 | 40 | 58 | 62 | 0,8 |
| 904452 | 78 | 88 | 93 | 96 | < 0,1 |
| 904484 | 76 | 87 | 92 | 96 | < 0,1 |
| 904515 | 43 | 72 | 85 | 91 | 0,1 |
| 904517 | 78 | 89 | 92 | 93 | < 0,1 |
| 905028 | 63 | 82 | 90 | 93 | < 0,1 |
| 905029 | 85 | 88 | 93 | 96 | < 0,1 |
| 905093 | 58 | 82 | 91 | 95 | < 0,1 |
| 905094 | 95 | 99 | 99 | 99 | < 0,1 |
| 905476 | 54 | 85 | 95 | 97 | < 0,1 |
| 905477 | 78 | 93 | 96 | 98 | < 0,1 |
| 905510 | 65 | 84 | 90 | 94 | < 0,1 |
| 905636 | 17 | 45 | 69 | 78 | 0,4 |
| 905667 | 41 | 65 | 82 | 89 | 0,1 |
| 905700 | 75 | 88 | 92 | 95 | < 0,1 |

Таблица 46

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|-----------|------------|------------|---------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 68 | 81 | 90 | 95 | < 0,1 |
| 903976 | 80 | 90 | 95 | 97 | < 0,1 |
| 904103 | 61 | 79 | 87 | 91 | < 0,1 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 904104 | 85 | 92 | 95 | 97 | < 0,1 |
| 904264 | 72 | 81 | 85 | 85 | < 0,1 |
| 904424 | 41 | 75 | 91 | 95 | 0,1 |
| 904680 | 74 | 87 | 94 | 96 | < 0,1 |
| 904743 | 46 | 68 | 86 | 93 | 0,1 |
| 904744 | 82 | 92 | 97 | 98 | < 0,1 |
| 904840 | 66 | 81 | 89 | 93 | < 0,1 |
| 904871 | 64 | 75 | 90 | 95 | < 0,1 |
| 904872 | 68 | 82 | 93 | 96 | < 0,1 |
| 904968 | 53 | 78 | 89 | 94 | < 0,1 |
| 905031 | 38 | 66 | 83 | 89 | 0,1 |
| 905032 | 53 | 78 | 89 | 93 | < 0,1 |
| 905095 | 83 | 95 | 97 | 98 | < 0,1 |
| 905479 | 82 | 89 | 94 | 95 | < 0,1 |
| 905511 | 54 | 75 | 87 | 90 | < 0,1 |
| 905704 | 61 | 84 | 93 | 96 | < 0,1 |

Таблица 47

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|--------|---------|---------|------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 21 | 63 | 83 | 93 | 0,2 |
| 904009 | 35 | 68 | 88 | 95 | 0,1 |
| 904041 | 67 | 88 | 95 | 97 | < 0,1 |
| 904202 | 24 | 62 | 77 | 88 | 0,2 |
| 904425 | 84 | 97 | 99 | 99 | < 0,1 |
| 904426 | 37 | 72 | 90 | 95 | 0,1 |
| 904522 | 37 | 73 | 86 | 94 | 0,1 |
| 904619 | 49 | 83 | 94 | 98 | < 0,1 |
| 904681 | 28 | 62 | 86 | 94 | 0,2 |
| 904713 | 23 | 53 | 72 | 82 | 0,3 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 904745 | 58 | 83 | 94 | 97 | < 0,1 |
| 904746 | 75 | 92 | 98 | 99 | < 0,1 |
| 904778 | 54 | 80 | 92 | 96 | < 0,1 |
| 904873 | 50 | 80 | 93 | 97 | < 0,1 |
| 904969 | 35 | 71 | 88 | 95 | 0,1 |
| 905128 | 42 | 70 | 83 | 88 | 0,1 |
| 905418 | 42 | 78 | 90 | 95 | < 0,1 |
| 905513 | 38 | 73 | 90 | 95 | 0,1 |
| 905706 | 32 | 70 | 84 | 89 | 0,1 |

Таблица 48

Многодозовый анализ с сЕт-гэпмерами 3-10-3

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

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 905707 | 50 | 76 | 89 | 91 | < 0,1 |
| 905867 | 33 | 67 | 84 | 92 | 0,1 |

Таблица 49

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

Таблица 50

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|--------|---------|---------|------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 9 | 59 | 85 | 94 | 0,3 |
| 903826 | 47 | 81 | 93 | 97 | < 0,1 |
| 903956 | 48 | 74 | 88 | 94 | < 0,1 |
| 904082 | 56 | 84 | 93 | 95 | < 0,1 |
| 904083 | 82 | 95 | 97 | 98 | < 0,1 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 904084 | 83 | 96 | 98 | 98 | < 0,1 |
| 904114 | 48 | 71 | 86 | 89 | < 0,1 |
| 904211 | 62 | 88 | 96 | 98 | < 0,1 |
| 904212 | 79 | 93 | 97 | 98 | < 0,1 |
| 904242 | 33 | 61 | 81 | 89 | 0,2 |
| 904626 | 25 | 55 | 82 | 93 | 0,2 |
| 904627 | 86 | 93 | 99 | 99 | < 0,1 |
| 904628 | 67 | 90 | 98 | 99 | < 0,1 |
| 905139 | 54 | 83 | 94 | 97 | < 0,1 |
| 905140 | 35 | 71 | 88 | 95 | 0,1 |
| 905490 | 66 | 85 | 91 | 92 | < 0,1 |
| 905491 | 74 | 91 | 95 | 96 | < 0,1 |
| 905586 | 35 | 63 | 81 | 88 | 0,1 |
| 905684 | 57 | 86 | 95 | 97 | < 0,1 |

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

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 51

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|-----------|------------|------------|---------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 73 | 84 | 90 | 95 | < 0,1 |
| 903807 | 59 | 83 | 91 | 95 | < 0,1 |
| 903872 | 69 | 76 | 86 | 90 | < 0,1 |
| 903999 | 76 | 85 | 93 | 94 | < 0,1 |
| 904000 | 83 | 94 | 96 | 97 | < 0,1 |
| 904001 | 95 | 97 | 98 | 98 | < 0,1 |
| 904063 | 71 | 83 | 89 | 92 | < 0,1 |
| 904223 | 38 | 48 | 63 | 74 | 0,3 |
| 904224 | 83 | 91 | 93 | 95 | < 0,1 |
| 904254 | 28 | 50 | 72 | 72 | 0,3 |
| 904862 | 0 | 30 | 55 | 74 | 1,0 |
| 905086 | 8 | 32 | 65 | 72 | 0,7 |
| 905120 | 79 | 88 | 94 | 96 | < 0,1 |
| 905374 | 59 | 67 | 77 | 82 | < 0,1 |
| 905407 | 62 | 83 | 88 | 93 | < 0,1 |
| 905408 | 68 | 82 | 90 | 94 | < 0,1 |
| 905471 | 37 | 55 | 64 | 47 | 0,4 |
| 905600 | 73 | 88 | 93 | 97 | < 0,1 |
| 905631 | 19 | 39 | 51 | 69 | 0,8 |

Таблица 52

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|-----------|------------|------------|---------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 71 | 83 | 91 | 95 | < 0,1 |
| 903874 | 27 | 52 | 76 | 87 | 0,2 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 903939 | 82 | 92 | 96 | 97 | < 0,1 |
| 904002 | 39 | 65 | 81 | 91 | 0,1 |
| 904003 | 62 | 82 | 90 | 94 | < 0,1 |
| 904034 | 55 | 74 | 87 | 90 | < 0,1 |
| 904226 | 60 | 85 | 91 | 93 | < 0,1 |
| 904675 | 81 | 94 | 98 | 99 | < 0,1 |
| 905121 | 78 | 89 | 93 | 95 | < 0,1 |
| 905123 | 83 | 92 | 95 | 96 | < 0,1 |
| 905473 | 82 | 86 | 86 | 88 | < 0,1 |
| 905475 | 72 | 83 | 91 | 95 | < 0,1 |
| 905505 | 42 | 73 | 87 | 91 | 0,1 |
| 905601 | 49 | 76 | 89 | 95 | < 0,1 |
| 905633 | 40 | 72 | 84 | 86 | 0,1 |
| 905634 | 53 | 76 | 88 | 91 | < 0,1 |
| 905665 | 61 | 79 | 89 | 93 | < 0,1 |
| 905697 | 34 | 70 | 84 | 88 | 0,1 |
| 905698 | 91 | 97 | 99 | 99 | < 0,1 |

Таблица 53

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

| Номер соединения | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|--------------|--------|---------|---------|------------------------|
| | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | 4000 нМ | |
| 793406 | 64 | 83 | 91 | 94 | < 0,1 |
| 903501 | 65 | 82 | 95 | 95 | < 0,1 |
| 903543 | 65 | 80 | 92 | 95 | < 0,1 |
| 903596 | 100 | 84 | 91 | 95 | < 0,1 |
| 903639 | 37 | 35 | 62 | 61 | 0,6 |
| 903991 | 22 | 42 | 44 | 44 | > 4,0 |
| 903997 | 25 | 54 | 77 | 85 | 0,2 |
| 904055 | 39 | 47 | 76 | 89 | 0,2 |
| 904509 | 51 | 45 | 52 | 43 | 0,1 |

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 904629 | 30 | 58 | 83 | 86 | 0,2 |
| 905005 | 32 | 48 | 63 | 63 | 0,4 |
| 905015 | 39 | 58 | 72 | 81 | 0,1 |
| 905019 | 34 | 63 | 78 | 86 | 0,1 |
| 905037 | 42 | 63 | 69 | 75 | 0,1 |
| 905111 | 3 | 44 | 36 | 70 | 1,2 |
| 905141 | 14 | 50 | 76 | 92 | 0,3 |
| 905269 | 38 | 58 | 84 | 92 | 0,1 |
| 905469 | 56 | 81 | 90 | 95 | < 0,1 |
| 905685 | 54 | 76 | 95 | 95 | < 0,1 |

Таблица 54

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|-------|
| 903607 | 55 | 69 | 85 | 82 | < 0,1 |
| 903639 | 17 | 0 | 23 | 39 | > 4,0 |
| 905037 | 0 | 21 | 3 | 37 | > 4,0 |

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

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значимо снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 55

Многодозовый анализ с cEt-гэпмерами 3-10-3

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

Таблица 56

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

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

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 57

Многодозовый анализ с дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмерами

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|-------|--------|---------|---------|------------------------|
| | | 8 нМ | 40 нМ | 200 нМ | 1000 нМ | 5000 нМ | |

| | | | | | | | |
|--------|--------------|----|----|----|----|----|------|
| 969157 | kek-d9-eekk | 0 | 31 | 83 | 98 | 99 | 0,07 |
| 969162 | kek-d9-eekk | 20 | 70 | 98 | 99 | 99 | 0,02 |
| 969210 | kk-d10-keke | 12 | 64 | 96 | 98 | 99 | 0,03 |
| 969361 | kk-d9-eeekk | 13 | 52 | 94 | 98 | 99 | 0,04 |
| 969408 | kk-d9-ekeke | 10 | 53 | 91 | 98 | 99 | 0,04 |
| 969433 | kk-d9-ekeke | 8 | 58 | 92 | 96 | 96 | 0,03 |
| 969437 | kk-d9-ekeke | 14 | 47 | 91 | 97 | 98 | 0,04 |
| 969502 | kk-d9-kdkdk | 5 | 41 | 87 | 95 | 95 | 0,05 |
| 971997 | kkk-d8-kdkdk | 1 | 34 | 79 | 93 | 94 | 0,07 |
| 972002 | kkk-d8-kdkdk | 12 | 57 | 86 | 92 | 92 | 0,04 |
| 972116 | kkk-d9-keke | 14 | 53 | 90 | 96 | 96 | 0,04 |
| 972139 | kkk-d9-kkke | 20 | 59 | 94 | 99 | 99 | 0,03 |
| 972163 | kkk-d9-kkke | 20 | 65 | 94 | 96 | 96 | 0,02 |
| 972190 | kkk-d9-kkke | 19 | 38 | 84 | 97 | 99 | 0,05 |
| 972268 | kkk-d10-kkk | 15 | 42 | 81 | 91 | 93 | 0,05 |

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

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA APOL1 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 58

Многодозовый анализ с дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмерами

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|------|-----|------|------------------------|
| | | 15,6 | 62,5 | 250 | 1000 | |
| | | | | | | |

| | | нМ | нМ | нМ | нМ | |
|--------|--------------|----|----|----|----|--------|
| 905095 | kkk-d10-kkk | 39 | 87 | 98 | 99 | < 0,01 |
| 905491 | kkk-d10-kkk | 37 | 66 | 88 | 94 | 0,03 |
| 905634 | kkk-d10-kkk | 31 | 55 | 86 | 94 | 0,04 |
| 969064 | k-d10-kekek | 22 | 50 | 80 | 91 | 0,1 |
| 969084 | k-d10-kekek | 26 | 56 | 78 | 92 | 0,1 |
| 969164 | kek-d9-eekk | 23 | 63 | 90 | 97 | 0,05 |
| 969194 | kk-d10-keke | 26 | 56 | 81 | 92 | 0,1 |
| 969204 | kk-d10-keke | 11 | 47 | 82 | 94 | 0,1 |
| 969214 | kk-d10-keke | 33 | 75 | 91 | 96 | 0,02 |
| 969314 | kk-d9-eeekk | 2 | 31 | 67 | 89 | 0,1 |
| 969354 | kk-d9-eeekk | 15 | 48 | 76 | 92 | 0,1 |
| 969404 | kk-d9-ekeke | 8 | 37 | 69 | 64 | 0,2 |
| 969474 | kk-d9-kdkdk | 15 | 44 | 76 | 93 | 0,1 |
| 971944 | kk-d9-kekek | 25 | 59 | 84 | 93 | 0,05 |
| 971984 | kk-d9-kekek | 21 | 38 | 69 | 89 | 0,1 |
| 972014 | kkk-d8-kdkdk | 18 | 54 | 81 | 93 | 0,1 |
| 972044 | kkk-d8-kekek | 30 | 57 | 84 | 94 | 0,04 |
| 972124 | kkk-d9-keke | 50 | 80 | 96 | 97 | < 0,01 |
| 972144 | kkk-d9-kkke | 15 | 60 | 87 | 94 | 0,1 |

Таблица 59

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

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 38 | 88 | 98 | 99 | < 0,01 |
| 969155 | kek-d9-eekk | 13 | 42 | 69 | 87 | 0,1 |
| 969175 | kk-d10-keke | 6 | 35 | 67 | 85 | 0,1 |
| 969185 | kk-d10-keke | 10 | 59 | 87 | 96 | 0,1 |
| 969205 | kk-d10-keke | 18 | 46 | 74 | 90 | 0,1 |

| | | | | | | |
|--------|--------------|----|----|----|----|--------|
| 969254 | kk-d8-kekek | 5 | 12 | 44 | 80 | 0,3 |
| 969345 | kk-d9-eeekk | 8 | 38 | 84 | 96 | 0,1 |
| 969355 | kk-d9-eeekk | 21 | 60 | 86 | 94 | 0,1 |
| 969434 | kk-d9-ekeke | 6 | 23 | 59 | 80 | 0,2 |
| 969435 | kk-d9-ekeke | 23 | 62 | 89 | 97 | 0,05 |
| 969475 | kk-d9-kdkdk | 9 | 38 | 68 | 89 | 0,1 |
| 971925 | kk-d9-kekek | 44 | 77 | 92 | 96 | < 0,01 |
| 971995 | kkk-d8-kdkdk | 23 | 61 | 84 | 93 | 0,1 |
| 972004 | kkk-d8-kdkdk | 24 | 59 | 82 | 86 | 0,1 |
| 972104 | kkk-d9-keke | 16 | 47 | 74 | 90 | 0,1 |
| 972146 | kkk-d9-kkke | 45 | 78 | 95 | 98 | < 0,01 |
| 972165 | kkk-d9-kkke | 2 | 46 | 76 | 87 | 0,1 |
| 972174 | kkk-d9-kkke | 5 | 25 | 64 | 82 | 0,2 |
| 972194 | kkk-d9-kkke | 3 | 24 | 54 | 80 | 0,2 |

Таблица 60

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

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 63 | 94 | 99 | 99 | < 0,01 |
| 969056 | k-d10-kekek | 29 | 50 | 70 | 87 | 0,1 |
| 969076 | k-d10-kekek | 14 | 46 | 80 | 92 | 0,1 |
| 969086 | k-d10-kekek | 24 | 58 | 86 | 96 | 0,1 |
| 969156 | kek-d9-eeekk | 0 | 37 | 76 | 90 | 0,1 |
| 969157 | kek-d9-eeekk | 37 | 71 | 91 | 98 | 0,02 |
| 969186 | kk-d10-keke | 11 | 44 | 80 | 93 | 0,1 |
| 969206 | kk-d10-keke | 33 | 59 | 81 | 92 | 0,04 |
| 969226 | kk-d8-eeekk | 0 | 30 | 61 | 87 | 0,2 |
| 969316 | kk-d9-eeekk | 10 | 49 | 79 | 93 | 0,1 |
| 969336 | kk-d9-eeekk | 20 | 35 | 65 | 85 | 0,1 |
| 969406 | kk-d9-ekeke | 25 | 53 | 79 | 91 | 0,1 |

| | | | | | | |
|--------|--------------|----|----|----|----|------|
| 972046 | kkk-d8-kekek | 26 | 46 | 68 | 88 | 0,1 |
| 972096 | kkk-d9-keke | 24 | 66 | 89 | 95 | 0,04 |
| 972116 | kkk-d9-keke | 35 | 72 | 90 | 95 | 0,03 |
| 972166 | kkk-d9-kkke | 17 | 48 | 72 | 88 | 0,1 |
| 972176 | kkk-d9-kkke | 21 | 56 | 85 | 93 | 0,1 |
| 972186 | kkk-d9-kkke | 36 | 70 | 92 | 96 | 0,02 |
| 972196 | kkk-d9-kkke | 33 | 73 | 90 | 92 | 0,03 |

Таблица 61

Многодозовый анализ с дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмерами

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 904082 | kkk-d10-kkk | 38 | 62 | 87 | 93 | 0,03 |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 63 | 93 | 98 | 99 | < 0,01 |
| 969087 | k-d10-kekek | 0 | 52 | 79 | 91 | 0,1 |
| 969127 | k-d9-kekeke | 0 | 46 | 78 | 90 | 0,1 |
| 969187 | kk-d10-keke | 17 | 38 | 75 | 86 | 0,1 |
| 969207 | kk-d10-keke | 36 | 46 | 78 | 91 | 0,1 |
| 969217 | kk-d10-keke | 14 | 41 | 74 | 92 | 0,1 |
| 969337 | kk-d9-eeekk | 35 | 62 | 81 | 92 | 0,03 |
| 969347 | kk-d9-eeekk | 38 | 72 | 91 | 96 | 0,02 |
| 969377 | kk-d9-eeekk | 41 | 68 | 85 | 91 | 0,02 |
| 969437 | kk-d9-ekeke | 40 | 78 | 92 | 97 | 0,02 |
| 969457 | kk-d9-ekeke | 36 | 65 | 83 | 92 | 0,03 |
| 969467 | kk-d9-ekeke | 20 | 58 | 84 | 92 | 0,1 |
| 971967 | kk-d9-kekek | 20 | 41 | 75 | 90 | 0,1 |
| 971997 | kkk-d8-kdkdk | 40 | 66 | 85 | 93 | 0,02 |
| 972027 | kkk-d8-kekek | 17 | 61 | 80 | 89 | 0,1 |
| 972097 | kkk-d9-keke | 21 | 67 | 89 | 97 | 0,05 |
| 972147 | kkk-d9-kkke | 34 | 61 | 83 | 92 | 0,04 |
| 972197 | kkk-d9-kkke | 43 | 69 | 88 | 94 | 0,02 |

Таблица 62

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

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 904619 | kkk-d10-kkk | 24 | 50 | 84 | 93 | 0,1 |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 74 | 94 | 99 | 100 | < 0,01 |
| 969158 | kek-d9-eekk | 31 | 40 | 70 | 89 | 0,1 |
| 969167 | kek-d9-eekk | 14 | 43 | 64 | 84 | 0,1 |
| 969178 | kk-d10-keke | 27 | 56 | 80 | 93 | 0,1 |
| 969198 | kk-d10-keke | 31 | 53 | 79 | 92 | 0,1 |
| 969318 | kk-d9-eeekk | 37 | 78 | 94 | 98 | 0,02 |
| 969358 | kk-d9-eeekk | 28 | 61 | 86 | 96 | 0,04 |
| 969368 | kk-d9-eeekk | 39 | 72 | 91 | 97 | 0,02 |
| 969388 | kk-d9-eeekk | 18 | 51 | 79 | 91 | 0,1 |
| 969407 | kk-d9-ekeke | 8 | 30 | 61 | 86 | 0,2 |
| 969408 | kk-d9-ekeke | 36 | 66 | 90 | 96 | 0,03 |
| 969428 | kk-d9-ekeke | 40 | 41 | 71 | 90 | 0,1 |
| 969448 | kk-d9-ekeke | 33 | 61 | 86 | 96 | 0,04 |
| 969458 | kk-d9-ekeke | 19 | 40 | 74 | 92 | 0,1 |
| 969477 | kk-d9-kdkdk | 16 | 34 | 72 | 85 | 0,1 |
| 969497 | kk-d9-kdkdk | 3 | 28 | 59 | 75 | 0,2 |
| 971987 | kkk-d10-kkk | 8 | 17 | 51 | 80 | 0,2 |
| 972178 | kkk-d9-kkke | 19 | 54 | 78 | 91 | 0,1 |

Таблица 63

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

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 65 | 94 | 99 | 99 | < 0,01 |

| | | | | | | |
|--------|--------------|----|----|----|----|------|
| 969159 | kek-d9-eekk | 21 | 46 | 84 | 96 | 0,1 |
| 969169 | kek-d9-eekk | 22 | 41 | 69 | 89 | 0,1 |
| 969208 | kk-d10-keke | 25 | 53 | 84 | 89 | 0,1 |
| 969219 | kk-d10-keke | 16 | 35 | 66 | 87 | 0,1 |
| 969289 | kk-d8-kekekk | 3 | 36 | 70 | 88 | 0,1 |
| 969328 | kk-d9-eeekk | 19 | 40 | 61 | 85 | 0,1 |
| 969338 | kk-d9-eeekk | 13 | 34 | 72 | 90 | 0,1 |
| 969359 | kk-d9-eeekk | 24 | 61 | 84 | 93 | 0,05 |
| 969389 | kk-d9-eeekk | 20 | 42 | 77 | 92 | 0,1 |
| 969398 | kk-d9-ekeke | 14 | 41 | 62 | 86 | 0,1 |
| 969449 | kk-d9-ekeke | 43 | 64 | 83 | 92 | 0,02 |
| 969469 | kk-d9-kdkdk | 25 | 63 | 83 | 94 | 0,05 |
| 969479 | kk-d9-kdkdk | 40 | 71 | 91 | 96 | 0,02 |
| 969498 | kk-d9-kdkdk | 10 | 40 | 71 | 87 | 0,1 |
| 969508 | kk-d9-kdkdk | 17 | 34 | 70 | 88 | 0,1 |
| 971969 | kk-d9-kekek | 28 | 63 | 86 | 92 | 0,04 |
| 972118 | kkk-d9-keke | 10 | 42 | 70 | 87 | 0,1 |
| 972139 | kkk-d9-kkke | 35 | 69 | 88 | 96 | 0,03 |

Таблица 64

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

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | IC ₅₀ (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|---------|--------|---------|------------------------|
| | | 15,6 нМ | 62,5 нМ | 250 нМ | 1000 нМ | |
| 905095 | kkk-d10-kkk | 68 | 93 | 99 | 99 | < 0,01 |
| 969160 | kek-d9-eekk | 39 | 73 | 92 | 96 | 0,02 |
| 969180 | kk-d10-keke | 7 | 38 | 74 | 92 | 0,10 |
| 969210 | kk-d10-keke | 59 | 89 | 97 | 99 | < 0,01 |
| 969229 | kk-d8-eeeekk | 4 | 23 | 80 | 91 | 0,10 |
| 969340 | kk-d9-eeekk | 23 | 60 | 87 | 98 | 0,05 |
| 969350 | kk-d9-eeekk | 12 | 46 | 74 | 92 | 0,10 |
| 969380 | kk-d9-eeekk | 27 | 59 | 84 | 93 | 0,05 |

| | | | | | | |
|--------|--------------|----|----|----|----|------|
| 969409 | kk-d9-ekeke | 22 | 48 | 80 | 93 | 0,10 |
| 969419 | kk-d9-ekeke | 8 | 25 | 58 | 84 | 0,20 |
| 969429 | kk-d9-ekeke | 17 | 41 | 71 | 85 | 0,10 |
| 969430 | kk-d9-ekeke | 29 | 59 | 83 | 96 | 0,05 |
| 969440 | kk-d9-ekeke | 29 | 60 | 82 | 95 | 0,04 |
| 972069 | kkk-d8-kekek | 25 | 55 | 84 | 93 | 0,10 |
| 972119 | kkk-d9-keke | 15 | 41 | 73 | 83 | 0,10 |
| 972120 | kkk-d9-keke | 32 | 65 | 88 | 96 | 0,03 |
| 972129 | kkk-d9-keke | 9 | 42 | 75 | 85 | 0,10 |
| 972189 | kkk-d9-kkke | 32 | 63 | 84 | 91 | 0,04 |
| 972190 | kkk-d9-kkke | 38 | 71 | 93 | 98 | 0,02 |

Пример 3. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на APO1 человека, у мышей линии BALB/c

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

Обработка

Группам самцов мышей в возрасте от 6 до 7 недель однократно вводили путем инъекции подкожно 200 мг/кг модифицированных олигонуклеотидов. Одной группе самцов мышей BALB/c вводили путем инъекции PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 72-96 часов после однократной дозы и плазму крови собирали для дальнейшего анализа.

Исследование 1

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени, измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Бреа, Калифорния). Из дальнейших исследований исключали модифицированные олигонуклеотиды, которые обуславливали изменения уровней трансаминаз, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. Соединения с

ID 793406, 903807, 903822, 903853, 904016, 904063, 904082, 904084, 904101, 904212, 904223, 904224, 904226, 904424, 904426, 904443, 904444, 904619, 904627, 904628, 904763, 904766, 905031, 905032, 905036, 905095, 905121, 905123, 905139, 905141, 905143, 905146, 905147, 905269, 905373, 905408, 905418, 905469, 905471, 905491, 905496, 905505, 905510, 905511, 905521, 905581, 905582, 905633, 905634, 905636, 905654, 905655, 905665, 905684, 905688, 905690, 905697, 905700, 905758 и 905867 считались переносимыми в данном исследовании и были отобраны для дальнейшей оценки.

Исследование 2

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

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

Модель на трансгенных мышах разрабатывали с помощью фосмиды ABC12-49114000M18, при расщеплении которой получали фрагмент размером 31,6 т. о., содержащий только ген APOL1, с 5 т. о. выше и 12 т. о. ниже гена. Фрагмент гена вставляли в яйцеклетки мышей C57BL/6NTAc посредством пронуклеарной инъекции для получения двух первичных линий. В экспериментах, описываемых в данном документе, использовали линию 1. Транскрипт APOL1 человека преимущественно обнаруживается в печени, а белок hAPOL1 стабильно обнаруживается в плазме крови этих мышей. В данной модели оценивали эффективность модифицированных олигонуклеотидов.

Трансгенных мышей выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для мышей Purina *ad libitum*. Животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 7 дней в исследовательской лаборатории перед началом эксперимента. Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) получали в

забуференном солевом растворе (PBS) и стерилизовали путем фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,2 микрона. Для инъекций олигонуклеотиды растворяли в PBS.

Исследование 1

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

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

Таблица 65

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

| ID соединения | % подавления (печень) | % подавления (почка) |
|---------------|-----------------------|----------------------|
| 549148 | 15 | 5 |
| 793406 | 83 | 29 |
| 903853 | 82 | 37 |
| 904016 | 64 | 21 |
| 904063 | 49 | 0 |

| | | |
|--------|----|----|
| 904082 | 93 | 46 |
| 904212 | 69 | 24 |
| 904223 | 66 | 10 |
| 904224 | 65 | 15 |
| 904226 | 89 | 28 |
| 904424 | 59 | 13 |
| 904426 | 43 | 27 |
| 904443 | 75 | 16 |
| 904444 | 65 | 26 |
| 904627 | 96 | 50 |
| 904628 | 77 | 43 |
| 905031 | 86 | 15 |
| 905032 | 92 | 38 |
| 905036 | 80 | 23 |
| 905141 | 90 | 1 |
| 905143 | 75 | 0 |
| 905146 | 76 | 20 |
| 905147 | 79 | 0 |
| 905269 | 54 | 8 |
| 905373 | 86 | 46 |
| 905408 | 78 | 10 |
| 905418 | 67 | 20 |
| 905471 | 87 | 32 |
| 905496 | 71 | 21 |
| 905505 | 95 | 16 |
| 905511 | 92 | 40 |
| 905521 | 86 | 31 |
| 905581 | 55 | 6 |
| 905582 | 51 | 0 |
| 905633 | 79 | 32 |
| 905636 | 22 | 0 |
| 905655 | 63 | 18 |

| | | |
|--------|----|----|
| 905688 | 81 | 3 |
| 905690 | 74 | 21 |
| 905697 | 81 | 7 |
| 905758 | 85 | 44 |
| 905867 | 83 | 31 |

Таблица 66

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

| ID соединения | % подавления (печень) | % подавления (почка) |
|---------------|-----------------------|----------------------|
| 549148 | 10 | 7 |
| 793406 | 73 | 37 |
| 903807 | 51 | 32 |
| 903822 | 93 | 50 |
| 904084 | 87 | 43 |
| 904619 | 86 | 48 |
| 904763 | 88 | 56 |
| 904766 | 82 | 65 |
| 905095 | 92 | 69 |
| 904101 | 58 | 47 |
| 905121 | 93 | 66 |
| 905123 | 74 | 49 |
| 905139 | 87 | 51 |
| 905469 | 83 | 56 |
| 905491 | 95 | 69 |
| 905510 | 95 | 61 |
| 905634 | 60 | 46 |
| 905654 | 53 | 40 |
| 905665 | 85 | 47 |
| 905684 | 52 | 33 |

| | | |
|--------|----|----|
| 905700 | 79 | 45 |
|--------|----|----|

Исследование 2

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

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

Таблица 67

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

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

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

Исследование 3: Эффект антисмыслового подавления APOL1 у мышей с протеинурией

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

сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Через 48 часов после введения $IFN\gamma$ отбирали мочу и животных умерщвляли. РНК экстрагировали из почек и печени для измерения экспрессии mRNA hAPOL1 с помощью ПЦР-анализа в реальном времени. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN[®]. Как показано в приведенных ниже таблицах, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами приводила к значительному снижению уровня mRNA hAPOL1 по сравнению с PBS-контролем. Как также показано в приведенных ниже таблицах, обработка с помощью 972190 привела к значительному снижению уровней альбумина в моче и уровней ALT в плазме крови по сравнению с контрольными животными, которым вводили дозу $IFN\gamma$. Результаты указывают на то, что обработка модифицированными олигонуклеотидами, нацеленными на APOL1, защищала мышей, трансгенных по APOL1, от протеинурии и снижала повышение уровней ALT в плазме крови.

Таблица 68

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

| Обработка | Обработка с помощью $IFN\gamma$ | Почка | Печень |
|-----------|---------------------------------|-------|--------|
| PBS | Да | 179 | 120 |
| 549148 | Нет | 76 | 133 |
| | Да | 140 | 142 |
| 972190 | Нет | 41 | 7 |
| | Да | 47 | 3 |

Таблица 68

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

| Обработка | Обработка с помощью $IFN\gamma$ | Альбумин в моче (мкг/мг креатинина) | ALT в плазме крови (МЕ/л) |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| PBS | Нет | 41 | 163 |

| | | | |
|--------|-----|-----|-----|
| | Да | 727 | 211 |
| 549148 | Нет | 77 | 207 |
| | Да | 980 | 225 |
| 972190 | Нет | 56 | 63 |
| | Да | 50 | 61 |

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

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

Обработка

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

Исследование 1

Биохимические маркеры плазмы крови

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

Таблица 68

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

| ID соединения | ALT (МЕ/л) | AST (МЕ/л) | Альбумин (г/дл) | BUN (мг/дл) | Креатинин (мг/дл) | Общ. бил. (мг/дл) |
|---------------|------------|------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|
| PBS | 26 | 43 | 2,7 | 21,3 | 0,05 | 0,3 |
| 793406 | 42 | 75 | 2,6 | 21,7 | 0,04 | 0,3 |
| 903853 | 413 | 470 | 2,5 | 22,8 | 0,06 | 0,3 |
| 904082 | 33 | 54 | 2,6 | 21,4 | 0,07 | 0,2 |
| 904226 | 40 | 74 | 2,4 | 21,1 | 0,05 | 0,2 |
| 904627 | 1122 | 1245 | 2,4 | 19,6 | 0,06 | 0,2 |
| 904628 | 41 | 75 | 2,5 | 22,5 | 0,02 | 0,2 |
| 905032 | 106 | 84 | 2,5 | 23,6 | 0,04 | 0,2 |
| 905373 | 81 | 88 | 2,4 | 22,4 | 0,05 | 0,1 |
| 905505 | 62 | 88 | 2,2 | 21,1 | 0,05 | 0,1 |
| 905511 | 303 | 159 | 2,2 | 20,3 | 0,05 | 0,1 |
| 905521 | 120 | 117 | 2,5 | 22,0 | 0,06 | 0,1 |
| 905633 | 31 | 40 | 2,5 | 23,1 | 0,06 | 0,1 |
| 905758 | 68 | 92 | 2,3 | 19,0 | 0,04 | 0,1 |
| 905867 | 168 | 199 | 2,3 | 24,0 | 0,03 | 0,1 |

Гематологические анализы

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

Таблица 69

Гематологические маркеры у мышей CD1

| ID соединения | HCT (%) | LYM (10 ³ /мкл) | MON (10 ³ /мкл) | PLT (10 ³ /мкл) | RBC (10 ⁶ /мкл) | WBC (10 ³ /мкл) |
|------------------|------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| PBS | 43 | 4,4 | 0,2 | 1225 | 9,3 | 5,5 |
| 793406 | 44 | 5,7 | 0,4 | 892 | 9,6 | 7,5 |
| 903853 | 44 | 5,9 | 0,4 | 673 | 9,1 | 7,4 |
| 904082 | 41 | 5,4 | 0,3 | 1009 | 9,0 | 6,5 |
| 904226 | 41 | 4,3 | 0,3 | 624 | 9,2 | 5,2 |
| 904627 | 44 | 3,8 | 0,5 | 764 | 9,3 | 6,1 |
| 904628 | 42 | 2,7 | 0,1 | 765 | 9,2 | 4,0 |
| 905032 | 38 | 2,3 | 0,2 | 861 | 8,1 | 3,1 |
| 905373 | 42 | 4,7 | 0,4 | 922 | 8,8 | 6,1 |
| 905505 | 39 | 4,4 | 0,3 | 1252 | 8,3 | 6,1 |
| 905511 | 44 | 7,0 | 0,7 | 858 | 9,2 | 9,9 |
| 905521 | 42 | 3,1 | 0,3 | 734 | 8,8 | 4,1 |
| 905633 | 44 | 3,6 | 0,3 | 853 | 9,4 | 4,6 |
| 905758 | 40 | 3,2 | 0,3 | 628 | 8,5 | 4,0 |
| 905867 | 40 | 5,0 | 0,5 | 833 | 8,6 | 7,3 |

Исследование 2*Биохимические маркеры плазмы крови*

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

Таблица 70

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

| ID | ALT | AST | Альбумин | BUN | Креатинин | Общ. |
|----|-----|-----|----------|-----|-----------|------|
|----|-----|-----|----------|-----|-----------|------|

| соединения | (МЕ/л) | (МЕ/л) | (г/дл) | (мг/дл) | (мг/дл) | бил. (мг/дл) |
|------------|--------|--------|--------|---------|---------|-----------------|
| PBS | 248 | 213 | 2,7 | 21,3 | 0,11 | 0,19 |
| 793444 | 51 | 73 | 2,4 | 23,4 | 0,11 | 0,14 |
| 903822 | 68 | 171 | 2,6 | 23,8 | 0,13 | 0,15 |
| 904101 | 39 | 62 | 2,5 | 19,5 | 0,10 | 0,15 |
| 904619 | 590 | 466 | 2,1 | 17,2 | 0,06 | 0,14 |
| 904763 | 90 | 87 | 2,5 | 24,0 | 0,08 | 0,16 |
| 904766 | 297 | 262 | 2,3 | 19,3 | 0,07 | 0,16 |
| 905095 | 246 | 294 | 2,2 | 18,5 | 0,07 | 0,19 |
| 905139 | 92 | 95 | 2,4 | 18,3 | 0,09 | 0,16 |
| 905469 | 60 | 72 | 2,5 | 19,1 | 0,10 | 0,17 |
| 905491 | 972 | 989 | 1,9 | 22,4 | 0,06 | 0,20 |
| 905634 | 42 | 71 | 2,3 | 17,1 | 0,08 | 0,13 |
| 905665 | 182 | 118 | 2,1 | 20,8 | 0,07 | 0,13 |

Гематологические анализы

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

Таблица 71

Гематологические маркеры у мышей CD1

| ID соединения | HCT (%) | LYM (10 ³ /мкл) | MON (10 ³ /мкл) | PLT (10 ³ /мкл) | RBC (10 ⁶ /мкл) | WBC (10 ³ /мкл) |
|------------------|------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| PBS | 50 | 2,8 | 0,3 | 824 | 10,7 | 6,2 |
| 793444 | 46 | 3,0 | 0,2 | 831 | 10,5 | 4,0 |
| 903822 | 44 | 4,0 | 0,2 | 525 | 10,1 | 5,4 |
| 904101 | 47 | 7,7 | 0,9 | 733 | 10,3 | 10,9 |

| | | | | | | |
|--------|----|------|-----|-----|------|------|
| 904619 | 42 | 21,0 | 1,2 | 686 | 9,5 | 26,5 |
| 904763 | 49 | 3,5 | 0,2 | 950 | 11,2 | 4,3 |
| 904766 | 51 | 7,9 | 0,9 | 603 | 11,5 | 10,3 |
| 905095 | 46 | 8,2 | 0,7 | 645 | 10,2 | 11,2 |
| 905139 | 49 | 4,2 | 0,4 | 997 | 10,7 | 6,2 |
| 905469 | 52 | 4,2 | 0,2 | 614 | 11,8 | 5,4 |
| 905491 | 43 | 7,8 | 2,4 | 495 | 9,6 | 23,1 |
| 905634 | 43 | 3,2 | 0,3 | 716 | 9,6 | 4,2 |
| 905665 | 41 | 4,7 | 0,3 | 686 | 8,6 | 6,6 |

Исследование 3

Значения массы тела и органов

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

Таблица 72

Значения массы тела и органов CD1 мышей на неделе 6

| | Печень | Почка | Селезенка | Масса тела |
|--------|--------|-------|-----------|------------|
| PBS | 2,1 | 0,6 | 0,1 | 41,6 |
| 969157 | 2,4 | 0,6 | 0,2 | 39,0 |
| 969160 | 2,2 | 0,5 | 0,2 | 36,7 |
| 969162 | 2,2 | 0,6 | 0,2 | 40,8 |
| 969210 | 2,2 | 0,6 | 0,2 | 41,0 |
| 969214 | 2,1 | 0,6 | 0,2 | 41,0 |
| 969361 | 2,2 | 0,5 | 0,2 | 40,3 |
| 969408 | 2,4 | 0,6 | 0,2 | 42,4 |
| 969433 | 2,6 | 0,6 | 0,2 | 43,3 |
| 969437 | 2,5 | 0,6 | 0,2 | 41,3 |
| 969502 | 2,4 | 0,6 | 0,2 | 37,9 |

| | | | | |
|--------|-----|-----|-----|------|
| 971925 | 2,5 | 0,7 | 0,2 | 41,5 |
| 971997 | 2,2 | 0,5 | 0,1 | 40,1 |
| 972002 | 2,7 | 0,5 | 0,2 | 40,4 |
| 972116 | 2,1 | 0,5 | 0,2 | 38,8 |
| 972139 | 2,4 | 0,5 | 0,2 | 40,3 |
| 972163 | 2,1 | 0,5 | 0,2 | 41,1 |
| 972190 | 2,3 | 0,6 | 0,1 | 41,0 |
| 972268 | 3,1 | 0,6 | 0,3 | 46,0 |

Биохимические маркеры плазмы крови

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

Таблица 73

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

| | ALT (МЕ/л) | AST (МЕ/л) | Альбумин (г/дл) | BUN (мг/дл) | Креатинин (мг/дл) | Общ. бил. (мг/дл) |
|--------|---------------|---------------|--------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| PBS | 31 | 77 | 3,1 | 26,4 | 0,2 | 0,2 |
| 969157 | 818 | 1083 | 2,9 | 23,2 | 0,2 | 0,3 |
| 969160 | 482 | 715 | 2,8 | 22,4 | 0,2 | 0,2 |
| 969162 | 68 | 141 | 2,6 | 21,5 | 0,1 | 0,2 |
| 969210 | 87 | 166 | 2,6 | 25,5 | 0,2 | 0,2 |
| 969214 | 456 | 502 | 2,6 | 23,9 | 0,1 | 0,2 |
| 969361 | 70 | 147 | 2,8 | 23,0 | 0,1 | 0,2 |
| 969408 | 76 | 138 | 2,6 | 23,3 | 0,1 | 0,1 |
| 969433 | 84 | 136 | 2,6 | 20,0 | 0,1 | 0,2 |

| | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| 969437 | 240 | 281 | 2,4 | 21,5 | 0,1 | 0,1 |
| 969502 | 184 | 217 | 2,7 | 23,1 | 0,1 | 0,1 |
| 971925 | 114 | 168 | 2,8 | 23,6 | 0,1 | 0,2 |
| 971997 | 52 | 101 | 2,9 | 22,1 | 0,1 | 0,1 |
| 972002 | 147 | 192 | 2,5 | 21,2 | 0,1 | 0,1 |
| 972116 | 75 | 107 | 3,0 | 21,1 | 0,1 | 0,1 |
| 972139 | 61 | 115 | 2,7 | 22,2 | 0,1 | 0,1 |
| 972163 | 86 | 124 | 3,0 | 20,4 | 0,1 | 0,2 |
| 972190 | 70 | 93 | 2,8 | 20,5 | 0,1 | 0,2 |
| 972268 | 41 | 79 | 2,6 | 19,1 | 0,1 | 0,1 |

Гематологические анализы

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

Таблица 74

Гематологические маркеры у мышей CD1

| | Нейтрофилы (%) | WBC (тыс./мкл) | RBC (млн./мкл) | Лимфоциты (%) | HCT (%) | Число тромбоцитов (тыс./мкл) | Лимфоциты (/мкл) | Моноциты (/мкл) |
|--------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------|------------------------------|------------------|-----------------|
| PBS | 16 | 4 | 10 | 54 | 47 | 1152 | 2185 | 144 |
| 969157 | 23 | 6 | 10 | 65 | 48 | 1338 | 4078 | 543 |
| 969160 | 20 | 13 | 10 | 69 | 46 | 974 | 7953 | 1425 |
| 6961 | 16 | 8 | 10 | 74 | 46 | 1002 | 6067 | 641 |

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

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

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

Обработка

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

Исследование 1

Функция печени

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

Таблица 75

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

| ID соединения | ALT (МЕ/л) | AST (МЕ/л) |
|---------------|------------|------------|
| PBS | 45 | 66 |
| 793406 | 31 | 56 |
| 904082 | 67 | 114 |

| | | |
|--------|-----|-----|
| 904226 | 125 | 251 |
| 904628 | 42 | 87 |
| 905032 | 195 | 293 |
| 905373 | 54 | 90 |
| 905505 | 66 | 94 |
| 905521 | 41 | 67 |
| 905633 | 83 | 114 |
| 905758 | 85 | 144 |

Функция почек

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

Таблица 76

Маркеры функции почек у крыс линии Спрег-Доули

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

| | | | | |
|--------|-----|------|-----|-----|
| 905758 | 3,1 | 37,5 | 0,4 | 0,2 |
|--------|-----|------|-----|-----|

Гематологические анализы

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

Таблица 77

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

| ID соединения | HCT (%) | LYM (10^3 /мкл) | MON (10^3 /мкл) | EOS (10^3 /мкл) | BAS (10^3 /л) | NEU (10^3 /л) | RET (10^3 /л) |
|---------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| PBS | 51 | 9 | 0,5 | 88 | 15 | 1,2 | 263 |
| 793406 | 47 | 14 | 2,1 | 101 | 53 | 3,3 | 156 |
| 904226 | 33 | 11 | 1,4 | 0 | 54 | 0,6 | 99 |
| 904628 | 42 | 21 | 3,0 | 18 | 167 | 1,3 | 176 |
| 905032 | 48 | 19 | 1,7 | 54 | 56 | 1,2 | 112 |
| 905373 | 43 | 19 | 1,4 | 18 | 49 | 0,9 | 216 |
| 905505 | 46 | 13 | 1,3 | 15 | 58 | 0,6 | 119 |
| 905521 | 44 | 11 | 1,3 | 17 | 24 | 2,5 | 37 |
| 905633 | 47 | 8 | 0,8 | 55 | 17 | 0,8 | 149 |
| 905758 | 50 | 24 | 3,7 | 37 | 74 | 2,1 | 128 |

Таблица 78

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

| ID соединения | MCH (пг) | MCHC (г/дл) | MCV (фл) | PLT (10^3 /мкл) | HGB | RBC (10^6 /мкл) | WBC (10^3 /мкл) |
|---------------|----------|-------------|----------|--------------------|-----|--------------------|--------------------|
| PBS | 19 | 32 | 59 | 747 | 16 | 9 | 11 |
| 793406 | 18 | 33 | 55 | 625 | 15 | 9 | 20 |
| 904226 | 18 | 33 | 55 | 145 | 11 | 6 | 13 |

| | | | | | | | |
|--------|----|----|----|-----|----|----|----|
| 904628 | 18 | 32 | 55 | 220 | 13 | 8 | 26 |
| 905032 | 18 | 33 | 54 | 684 | 16 | 9 | 22 |
| 905373 | 17 | 32 | 55 | 619 | 14 | 8 | 21 |
| 905505 | 18 | 33 | 55 | 590 | 15 | 9 | 15 |
| 905521 | 17 | 34 | 52 | 799 | 15 | 9 | 15 |
| 905633 | 19 | 34 | 54 | 658 | 16 | 9 | 10 |
| 905758 | 18 | 33 | 53 | 559 | 17 | 10 | 30 |

Значения массы органов

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

Таблица 79

Значения массы органов (г)

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

Исследование 2

Функция печени

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

Таблица 80

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

| ID соединения | ALT (МЕ/л) | AST (МЕ/л) |
|---------------|------------|------------|
| PBS | 44 | 65 |
| 793444 | 59 | 89 |
| 903822 | 46 | 148 |
| 904101 | 55 | 89 |
| 904763 | 66 | 96 |
| 905139 | 212 | 447 |
| 905469 | 41 | 78 |
| 905634 | 135 | 112 |
| 905665 | 82 | 105 |

Функция почек

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

Таблица 81

Маркеры функции почек у крыс линии Спрег-Доули

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

Гематологические анализы

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

Таблица 82

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

| ID соединения | WBC (тыс./мкл) | RBC (млн./мкл) | Лимфоцит (/мкл) | HCT (%) | Моноцит (/мкл) | Число тромбоцитов (тыс./мкл) |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------|----------------|------------------------------|
| PBS | 11 | 8,4 | 7781 | 53 | 30 | 687 |
| 793444 | 16 | 9,5 | n.d. | 55 | n.d. | 559 |
| 903822 | 13 | 6,5 | 12446 | 40 | 462 | 670 |

| | | | | | | |
|--------|----|-----|-------|----|------|-----|
| 904101 | 13 | 8,7 | 11510 | 51 | 35 | 680 |
| 904763 | 10 | 8,3 | 8612 | 49 | n.d. | 785 |
| 905139 | 20 | 7,9 | 14922 | 46 | 274 | 769 |
| 905469 | 12 | 7,8 | n.d. | 49 | n.d. | 592 |
| 905634 | 12 | 8,6 | 10853 | 51 | 0 | 668 |
| 905665 | 13 | 9,1 | 6794 | 56 | 79 | 814 |

Значения массы органов

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

Таблица 83

Значения массы органов (г)

| ID соединения | Печень (г) | Почка (г) | Селезенка (г) |
|---------------|------------|-----------|---------------|
| PBS | 18,7 | 3,0 | 0,9 |
| 793444 | 13,4 | 2,7 | 1,0 |
| 903822 | 16,0 | 3,2 | 2,9 |
| 904101 | 16,6 | 2,9 | 1,4 |
| 904763 | 18,0 | 2,6 | 1,2 |
| 905139 | 16,9 | 3,4 | 1,9 |
| 905469 | 18,4 | 2,9 | 1,9 |
| 905634 | 20,3 | 2,8 | 1,4 |
| 905665 | 16,5 | 3,0 | 1,4 |

Исследование 3

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме крови, и

результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды ISIS, которые обуславливали изменения уровней каких-либо маркеров функции печени, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 84

Маркеры функции печени у крыс линии Спрег-Доули

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

Функция почек

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

Таблица 85

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

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

Таблица 86

Уровни маркеров функции почек в моче крыс линии Спрег-Доули

| | Креатинин (мг/дл) | Белок (мг/дл) | Соотношение Белок/Креатинин |
|--------|----------------------|------------------|--------------------------------|
| PBS | 121 | 113 | 1,0 |
| 969162 | 101 | 452 | 4,2 |
| 972139 | 61 | 283 | 4,0 |
| 972002 | 110 | 895 | 7,4 |
| 972163 | 96 | 394 | 4,0 |
| 972116 | 105 | 405 | 3,8 |
| 972190 | 109 | 261 | 2,4 |
| 972268 | 52 | 214 | 4,1 |
| 969408 | 51 | 147 | 3,0 |
| 969361 | 48 | 255 | 5,2 |
| 969433 | 51 | 224 | 4,3 |

| | | | |
|--------|----|-----|-----|
| 971997 | 67 | 268 | 4,3 |
| 969210 | 86 | 338 | 3,9 |

Гематологические анализы

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

Таблица 87

Гематологические маркеры у крыс линии Спрег-Доули

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

Значения массы органов

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

Таблица 88

Значения массы (г)

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

Пример 7. Дозозависимое подавление hAPOL1 в модели на трансгенных мышах

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

Исследование 1

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

раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

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

Таблица 89

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

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

Таблица 90

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

| Недельная | 5 мг/кг | 15 мг/кг | 50 мг/кг | ED ₅₀ |
|-----------|---------|----------|----------|------------------|
|-----------|---------|----------|----------|------------------|

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

Исследование 2

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

Анализ РНК

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

Таблица 91

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

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

Таблица 92

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

| Недельная доза | 5 мг/кг | 15 мг/кг | 50 мг/кг | ED ₅₀ (мг/кг/неделя) |
|----------------|---------------------|----------|----------|------------------------------------|
| ID соединения | % подавления hAPOL1 | | | |
| 793406 | 19 | 60 | 94 | 11,7 |
| 904082 | 54 | 81 | 94 | 4,4 |
| 904226 | 32 | 73 | 96 | 8,0 |
| 904628 | 57 | 70 | 91 | 3,7 |
| 905032 | 65 | 92 | 96 | 3,3 |
| 905373 | 39 | 84 | 35 | >50 |
| 905505 | 28 | 83 | 92 | 7,6 |

| | | | | |
|--------|---|----|----|------|
| 905521 | 0 | 68 | 95 | 12,3 |
| 905633 | 0 | 18 | 79 | 21,9 |
| 905758 | 0 | 60 | 81 | 11,8 |

Исследование 3

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

Анализ РНК

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

Таблица 93

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

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

| | | | | | |
|--------|----|----|----|----|------|
| 972163 | 0 | 32 | 45 | 60 | 13,5 |
| 972190 | 13 | 27 | 46 | 57 | 13,1 |

Таблица 94

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

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

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

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

Исследование 1

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

относительно необработанных контрольных клеток.

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

Таблица 95

Многодозовый анализ с сEt-гэпмерами 3-10-3

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

Исследование 2

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

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

Таблица 96

Многодозовый анализ для подтверждения лидерных соединений

| Номер соединения | Химические характеристики | % подавления | | | | | IC_{50} (мкМ) |
|------------------|---------------------------|--------------|----|-----|------|------|-----------------|
| | | 8 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |

| | | нМ | нМ | нМ | нМ | нМ | |
|--------|------------|----|----|----|----|----|------|
| 793406 | kkk-10-kkk | 4 | 11 | 41 | 72 | 88 | 0,34 |
| 904763 | kkk-10-kkk | 6 | 23 | 63 | 93 | 98 | 0,12 |
| 905469 | kkk-10-kkk | 9 | 15 | 48 | 81 | 94 | 0,22 |
| 905505 | kkk-10-kkk | 0 | 35 | 81 | 95 | 98 | 0,07 |
| 905634 | kkk-10-kkk | 7 | 18 | 59 | 86 | 93 | 0,15 |
| 905665 | kkk-10-kkk | 7 | 11 | 56 | 82 | 93 | 0,19 |
| 972163 | kkk-9-kkke | 2 | 36 | 85 | 95 | 95 | 0,06 |
| 972190 | kkk-9-kkke | 2 | 24 | 69 | 94 | 99 | 0,10 |

Пример 9. Эффект антисмысловых олигонуклеотидов ISIS, нацеливающихся на APO1 человека, у макаков-крабоедов

Макаков-крабоедов обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS, отобранными после исследований, описанных в примерах выше. Оценивали эффективность и переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, а также их фармакокинетический профиль в печени и почках. Сообщается, что макаки-крабоеды имеют псевдоген APO1.

Тестируемые антисмысловые олигонуклеотиды для человека перекрестно реагируют с геномной последовательностью макака-крабоеда (последовательностью, комплементарной последовательности с № доступа в GENBANK NC_022281.1 с отсеченными нуклеотидами 15021761-15036414, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 1949). Чем большей является комплементарность между олигонуклеотидом для человека и последовательностью макака-крабоеда, тем большей является вероятность того, что олигонуклеотид для человека может перекрестно реагировать с последовательностью макака-крабоеда. Стартовые сайты и стоп-сайты для каждого олигонуклеотида, нацеленного на SEQ ID NO: 1949, представлены в таблице ниже. "Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности гена макака-крабоеда, на которую нацелен гзпмер. 'Несовпадения' указывают на количество нуклеиновых оснований олигонуклеотида для человека, которые не совпадают с последовательностью гена макака-крабоеда по всей его длине.

Таблица 97

Антисмысловые олигонуклеотиды, комплементарные геномной последовательности
 APOL1 макака-крабоеда (SEQ ID NO: 1949)

| ID соединения | Стартовый сайт мишени | Несовпадения | Химические характеристики | SEQ ID NO |
|---------------|-----------------------|--------------|---------------------------|-----------|
| 793406 | 9979 | 1 | kkk-d10-kkk | 13 |
| 904763 | 8065 | 0 | kkk-d10-kkk | 1095 |
| 905469 | 9836 | 2 | kkk-d10-kkk | 1730 |
| 905505 | 9999 | 3 | kkk-d10-kkk | 76 |
| 905634 | 10424 | 2 | kkk-d10-kkk | 1326 |
| 905665 | 10821 | 3 | kkk-d10-kkk | 81 |
| 972190 | 8066 | 0 | kkk-d9-kkke | 1164 |
| 972163 | 15761, 16086 | 2 | kkk-d9-kkke | 1925 |

Обработка

До начала исследования обезьян содержали на карантине, в течение которого проводили ежедневное обследование общего состояния здоровья у животных. Возраст каждой из обезьян составлял 2-4 года, и масса тела – 2-4 кг. Восьми группам по 4 случайным образом распределенных самца макаков-крабоедов в каждой вводили 30 мг/кг модифицированного олигонуклеотида или PBS один раз в неделю в течение 12 недель. Одна группа обезьян получала дозу физиологического раствора один раз в неделю в течение 12 недель. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами. Примерно через 48 часов после последней дозы обезьян умерщвляли и отбирали ткани для анализа.

Оценка переносимости основывалась на клинических наблюдениях, значениях массы тела, потреблении пищи и клинической патологии. Проводили полную аутопсию с регистрацией любых макроскопических аномалий. Заключительную аутопсию проводили в день 85. Измеряли значения массы органов. Кроме того, для токсикокинетической оценки отбирали кровь, CSF и ткани (при аутопсии). Протоколы,

описанные в данном примере, были одобрены Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных (IACUC).

Снижение уровня мишени

Анализ РНК

RNA экстрагировали из печени для ПЦР-анализа экспрессии mRNA супоAPOL1 в реальном времени. RTS35787 (прямая последовательность: CTCCTGCTGAGTGACCATAAAG (SEQ ID NO: 1945); обратная последовательность: GGACTTCTTCGAGCCAGTTT (SEQ ID NO: 1946); последовательность зонда: AGAGTGGTGGCTACTGCTGAACTG (SEQ ID NO: 1947)) применяли для определения APOL1 макака-крабоведа. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с контролем в виде физиологического раствора, нормализованного по циклофилину А обезьяны. Как показано в таблице ниже, в случае некоторых олигонуклеотидов обработка модифицированными олигонуклеотидами приводила к снижению уровня mRNA APOL1 макака-крабоведа по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 98

Подавление APOL1 макака-крабоведа по сравнению с PBS-контролем

| ID соединения | Несовпадение с последовательностью макака-крабоведа | % подавления |
|---------------|---|--------------|
| 793406 | 1 | 40 |
| 904763 | 0 | 74 |
| 905469 | 2 | 0 |
| 905505 | 3 | 0 |
| 905634 | 2 | 91 |
| 905665 | 3 | 0 |
| 972163 | 2 | 0 |
| 972190 | 0 | 93 |

Исследования переносимости

Измерения массы тела и органов

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении общего состояния

здоровья животных измеряли значения массы тела и органов. Значения массы тела измеряли в день 84 и они представлены в приведенной ниже таблице. После эвтаназии измеряли значения массы органов, и данные также представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что эффект обработки антисмысловыми олигонуклеотидами в отношении значений массы тела и органов находился в пределах ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения значений массы тела и органов обезьян.

Таблица 99

Значения массы тела и органов у макаков-крабоедов после 12 недель обработки модифицированным олигонуклеотидом

| | Масса тела (г) | Сердце (г) | Почка (г) | Селезенка (г) | Тимус (г) | Печень с желчным пузырем (г) |
|--------|----------------|------------|-----------|---------------|-----------|------------------------------|
| PBS | 2473 | 9,7 | 12,6 | 2,3 | 3,5 | 50 |
| 793406 | 2419 | 9,1 | 11,9 | 3,5 | 3,0 | 53 |
| 904763 | 2511 | 9,5 | 14,3 | 2,9 | 4,0 | 56 |
| 905469 | 2395 | 9,3 | 16,0 | 3,5 | 2,5 | 59 |
| 905505 | 2550 | 9,4 | 12,9 | 4,7 | 4,5 | 65 |
| 905634 | 2488 | 9,8 | 14,7 | 3,6 | 3,2 | 61 |
| 905665 | 2462 | 9,8 | 14,2 | 3,9 | 4,1 | 56 |
| 972163 | 2606 | 10,8 | 14,8 | 3,3 | 4,2 | 68 |
| 972190 | 2666 | 11,0 | 14,6 | 3,0 | 3,6 | 64 |

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции печени, образцы крови отбирали у всех исследуемых групп. Отбор образцов крови проводили путем бедренной венепункции через 48 часов после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K₂-EDTA, которые центрифугировали для получения плазмы крови. Уровни различных маркеров функции печени измеряли с помощью

биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Измеряли уровни ALT и AST в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Сходным образом измеряли уровни билирубина, маркера функции печени, и результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что антисмысловые олигонуклеотиды не оказывают эффекта в отношении функции печени, выходящего за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения функции печени.

Таблица 100

Маркеры функции печени в плазме крови у макака-крабоеда

| | ALT (МЕ/л) | AST (МЕ/л) | Билирубин (мг/дл) | Альбумин (г/дл) |
|--------|---------------|---------------|----------------------|--------------------|
| PBS | 37 | 57 | 0,3 | 4,3 |
| 793406 | 59 | 55 | 0,3 | 4,3 |
| 904763 | 50 | 48 | 0,3 | 4,4 |
| 905469 | 54 | 68 | 0,2 | 3,9 |
| 905505 | 46 | 54 | 0,2 | 4,1 |
| 905634 | 566 | 417 | 0,5 | 4,1 |
| 905665 | 57 | 80 | 0,3 | 4,3 |
| 972163 | 58 | 81 | 0,2 | 4,1 |
| 972190 | 47 | 46 | 0,2 | 4,2 |

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов ISIS в отношении функции почек образцы крови отбирали у всех исследуемых групп. Отбор образцов крови проводили путем бедренной венепункции через 48 часов после введения дозы. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь отбирали в пробирки, содержащие антикоагулянт K₂-EDTA, которые центрифугировали для получения плазмы крови. Уровни BUN и креатинина измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице.

Также перед умерщвлением проводили анализ мочи с помощью анализатора

COBAS U 411, тест-полосок для мочи Combur 10 Test M (Roche, Германия) и автоматического химического анализатора Toshiba 120 FR (Toshiba Co., Япония). Мочу тестировали в отношении содержания калия (U-K), микропротеина (UTP), креатинина (UCRE), альбумина (UALB), хлора (Ca), натрия (Na) и рассчитывали соотношение белок/креатинин (P/C). Результаты представлены в приведенных ниже таблицах.

Данные биохимического анализа плазмы крови и мочи указывают на то, что большинство олигонуклеотидов ISIS не оказывали какого-либо эффекта в отношении функции почек, выходящего за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения функции почек.

Таблица 101

Уровни BUN и креатинина в плазме крови (мг/дл) у макаков-крабоедов

| | BUN | Креатинин |
|------------------------|-----|-----------|
| Физиологический | | |
| раствор | 25 | 0,7 |
| 793406 | 24 | 1,0 |
| 904763 | 25 | 0,7 |
| 905469 | 28 | 0,8 |
| 905505 | 27 | 0,9 |
| 905634 | 27 | 1,0 |
| 905665 | 24 | 0,8 |
| 972163 | 30 | 0,8 |
| 972190 | 20 | 0,8 |

Таблица 102

Уровни в моче у макаков-крабоедов

| | P/C (соотношение) | Креатинин (мг/дл) | Альбумин (мг/дл) |
|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Физиологический | | | |
| раствор | 0,08 | 84 | 0,3 |
| 793406 | 0,14 | 71 | 1,7 |
| 904763 | 0,04 | 44 | 0,03 |

| | | | |
|--------|------|-----|------|
| 905469 | 0,10 | 52 | 0,2 |
| 905505 | 0,02 | 77 | 0,1 |
| 905634 | 0,06 | 106 | 0,5 |
| 905665 | 0,04 | 124 | 0,4 |
| 972163 | 0,01 | 69 | 0,2 |
| 972190 | 0,03 | 34 | 0,01 |

Гематология

Для оценки наличия у макаков-крабоедов каких-либо эффектов олигонуклеотидов ISIS в отношении гематологических параметров, у каждого из доступных исследуемых животных отбирали примерно по 1,3 мл крови в пробирки, содержащие K₂-EDTA. Образцы анализировали в отношении числа эритроцитов (RBC), числа лейкоцитов (WBC), числа отдельных разновидностей лейкоцитов, как, например, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также в отношении числа тромбоцитов, содержания гемоглобина и гематокрита с помощью гематологического анализатора ADVIA120 (Bayer, США). Данные представлены в приведенных ниже таблицах.

Данные указывают на то, что олигонуклеотиды не обуславливали каких-либо изменений гематологических параметров, выходящих за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов в такой дозе. В частности, у обезьян обработка с помощью ISIS 972190 хорошо переносилась с точки зрения гематологических параметров.

Таблица 103

Число клеток крови у макаков-крабоедов

| | RBC (х 10 ⁶ /мкл) | Тромбоцит ы (х 10 ³ /мкл) | WBC (х 10 ³ /мкл) | Нейтрофил ы (х 10 ³ /мкл) | Лимфоцит ы (х 10 ³ /мкл) | Моноцит ы (х 10 ³ /мкл) |
|-----------------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|--|---|--|
| Физиологическ ий раствор | 5,9 | 380 | 8,7 | 2,5 | 5,8 | 0,2 |
| 793406 | 6,8 | 437 | 11,1 | 4,4 | 6,2 | 0,3 |
| 904763 | 6,1 | 412 | 10,6 | 5,2 | 5,0 | 0,2 |
| 905469 | 5,6 | 483 | 9,8 | 6,1 | 3,4 | 0,2 |
| 905505 | 5,8 | 400 | 13,2 | 5,5 | 7,0 | 0,4 |

| | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| 905634 | 6,3 | 340 | 9,9 | 4,0 | 5,2 | 0,3 |
| 905665 | 6,0 | 440 | 8,3 | 2,8 | 5,0 | 0,2 |
| 972163 | 5,9 | 377 | 11,5 | 5,4 | 5,5 | 0,3 |
| 972190 | 6,0 | 392 | 10,5 | 4,5 | 5,6 | 0,3 |

Таблица 104

Гематологические параметры у макаков-крабоедов

| | Гемоглобин (г/дл) | НСТ (%) |
|----------------------------|----------------------|------------|
| Физиологический раствор | 14 | 44 |
| 793406 | 15 | 47 |
| 904763 | 14 | 45 |
| 905469 | 12 | 41 |
| 905505 | 13 | 42 |
| 905634 | 14 | 46 |
| 905665 | 13 | 43 |
| 972163 | 13 | 44 |
| 972190 | 13 | 43 |

С-реактивный белок и активация С3

Для оценки любого воспалительного эффекта олигонуклеотидов ISIS у макаков-крабоедов, проводили отбор образцов крови для анализа. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. У каждого животного отбирали примерно 1,5 мл крови в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки крови. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение минимум 90 мин. и затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. при комнатной температуре для получения сыворотки крови. Уровни С3 измеряли для оценки активации комплемента в результате обработки олигонуклеотидами. Уровень С-реактивного белка (CRP), который синтезируется в печени и который служит маркером воспаления, измеряли с помощью химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты указывают на то, что обработка с помощью ISIS 972190 не вызывала

какого-либо воспаления у обезьян.

Таблица 105

Уровни С-реакционно белка (мг/л) в плазме крови у макака-крабоеда

| | CRP |
|----------------------------|------|
| Физиологический раствор | 1,7 |
| 793406 | 1,4 |
| 904763 | 2,4 |
| 905469 | 8,4 |
| 905505 | 4,1 |
| 905634 | 6,7 |
| 905665 | 10,7 |
| 972163 | 4,7 |
| 972190 | 9,5 |

Анализ концентрации олигонуклеотидов

Проводили количественный анализ концентрации каждого антисмыслового олигонуклеотида в разных органах. Большинство олигонуклеотидов характеризовалось приемлемым фармакокинетическим профилем в печени и почке.

Таблица 106

Концентрация антисмыслового олигонуклеотида (мкг/г ткани)

| № ISIS | Печень | Почка |
|--------|--------|-------|
| 793406 | 349 | 1253 |
| 904763 | 296 | 982 |
| 905469 | 288 | 2636 |
| 905505 | 547 | 1712 |
| 905634 | 516 | 2307 |
| 905665 | 392 | 942 |
| 972163 | 553 | 2054 |
| 972190 | 978 | 2654 |

В целом результаты исследования указывают на то, что ISIS 972190 является наиболее эффективным и хорошо переносимым соединением из тех, которые тестировали в отношении подавления APO1, и является важным кандидатом для лечения APO1-ассоциированных заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, который состоит из 12-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 1164, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

3. Соединение по п. 2, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

4. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, и/или по меньшей мере один модифицированный сахар, и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

5. Соединение по п. 4, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

6. Соединение по п. 4, где по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

7. Соединение по п. 6, где бициклический сахар содержит группу 4'-CH₂-O-2', или группу 4'-CH(CH₃)-O-2', или группу 4'-(CH₂)₂-O-2'.

8. Соединение по п. 4, где по меньшей мере один модифицированный сахар содержит группу 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ или группу 2'-O-CH₃.

9. Соединение по п. 4, где по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

10. Соединение по п. 1, где модифицированный олигонуклеотид содержит:
гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;
5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и
3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;
где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

11. Соединение по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

12. Соединение по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

13. Композиция, содержащая соединение пп. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ подавления экспрессии APOЛ1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по пп. 1-12, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии APOЛ1 в клетке.

15. Способ по п. 14, где клетка находится в почке индивидуума.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391463**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C12N 15/113, C07H 21/00, A61K 48/00Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Patentscope, PubMed, Яндекс**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № |
|------------|--|----------------------|
| A | WO 2014139885 A2 (GALAPAGOS NV) 2014-09-18, реферат, формула изобретения, стр.23-28, 60 описания | 1-15 |
| A | WO 2008050329 (QUARK PHARMACEUTICALS, INC.; FEINSTEIN, ELENA; METT, IGOR; SKALITER, RAMI; KALINSKI, HAGAR; IDELSON, GREGORY HIRSH) 2008-05-02, реферат, формула изобретения | 1-15 |
| A | RU 2016104824 A (ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК) 2017-08-24, реферат, формула изобретения | 1-15 |
| A | WO 2012162394 A2 (BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, INC.; FRIEDMAN, DAVID, J.; POLLAK, MARTIN, R.) 2012-11-29, реферат, формула изобретения | 1-15 |

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

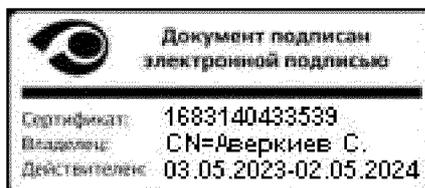
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 08 ноября 2023 (08.11.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391463

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

C12N 15/113 (2010.01)
C07H 21/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

СПК:

C12N 15/113
C07H 21/00
A61K 48/005
C12N 2310/11
C12N 2310/315
C12N 2310/321
C12N 2310/3341
C12N 2310/341
C12N 2310/346