

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392515** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.19

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

(22) Дата подачи заявки
2022.03.07

(54) **АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА**

(31) 21315033.7; 21306123.7

(32) 2021.03.08; 2021.08.17

(33) EP

(86) PCT/EP2022/055770

(87) WO 2022/189363 2022.09.15

(71) Заявитель:
LE LABORATOIRE SERVIE (FR)

(72) Изобретатель:

Тран Элен, Шанрион Бенжамен,
Лотфи София, Дас Дорис Гийом,
Дорваль Тьерри, Гиньяр Рафаэль (FR)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает антисмысловые олигонуклеотиды для регулирования экспрессии альфа-синуклеина и их применение для лечения синуклеинопатий.

202392515
A1

202392515

A1

АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА

5

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[1] Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данное описание путем ссылки в полном объеме. Вышеупомянутая копия ASCII, созданная 6 марта 2021 г., имеет название 027628_WO002_SLfinal.txt и имеет размер 718 553 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Альфа-синуклеин представляет собой белок, кодируемый геном *АПНЦ*, который преимущественно экспрессируется в центральной нервной системе, включая неокортекс, гиппокамп, черную субстанцию, таламус и мозжечок. В нейронах экспрессия альфа-синуклеина сосредоточена в пресинаптических терминалях, и белок считается шапероном, участвующим в сборке и функционировании комплекса SNARE. Известно по меньшей мере три разных изоформы альфа-синуклеина, образуемые в результате альтернативного сплайсинга транскрипта гена *АПНЦ*. Альфа-синуклеин может быть задействован в модулировании многих разных нейронных функций и свойств, включая синаптическую передачу, плотность синаптических везикул и нейронную пластичность.

[3] В некоторых случаях альфа-синуклеин агрегируется и образует нерастворимые фибрилы. Считается, что агрегаты альфа-синуклеина задействованы в патологии многих разных неврологических заболеваний, включая болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, и мультисистемную атрофию. Патогенная роль альфа-синуклеина в прогрессировании болезни была подтверждена генетически. Например, миссенс-мутации в гене *АПНЦ* ведут к редкой семейной болезни Паркинсона. Дупликация или трипликация гена дикого типа также может вызывать редкие случаи болезни Паркинсона, и было продемонстрировано, что сверхэкспрессия одного лишь белка альфа-синуклеина дикого типа является достаточной для вызывания болезни.

[4] Нарушения, вызываемые неправильной укладкой или агрегацией альфа-синуклеина имеют общее название синуклеопатий. Мультисистемная атрофия (МСА), синуклеопатия с быстрым клиническим прогрессированием, возникает из-за неправильной укладки и накопления альфа-синуклеина, в результате чего образуются глиальные цитоплазматические включения (ГЦВ) в олигодендроцитах. ГЦВ широко распределяются в нервной системе пациентов с МСА, но некоторые участки, включая базальные ганглии, мозжечок, варолиев мост и спинной мозг, более подвержены поражению, чем другие. На микроскопическом уровне невропатические особенности МСА включают умеренный глиоз, дефицит миелина и дегенерация нейронов и аксональная дегенерация в пределах стрионигральной и оливомостомозжечковой систем.

[5] Альфа-синуклеиновый белок находится в тканях в нескольких разных формах, включая мономерную, олигомерную или фибриллярный комплекс, и может быть фосфорилированным. В настоящее время неизвестно, какой из этих видов белков является причиной синуклеопатий. Таким образом, задача состоит в том, чтобы выяснить, какая форма белка должна быть объектом нацеливания для разработки лекарственных средств для лечения синуклеопатий на белковом уровне.

[6] В настоящее время отсутствует выбор приемлемых средств лечения синуклеопатий. Таким образом, сохраняется потребность в соединениях, способах и фармацевтических композициях для лечения этих нарушений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[7] Настоящее изобретение обеспечивает антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), уменьшающие распространенность или активность РНК, транскрибированной из гена *APP*. Путем снижения уровня РНК *APP* соединения согласно настоящему изобретению уменьшают распространенность альфа-синуклеинового белка в клетке. Таким образом, описанные авторами АСО уменьшают количество альфа-синуклеиновых белков, их накопление и агрегаты, что позволяет облегчать симптомы и/или замедлять прогрессирование болезни.

[8] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает олигонуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность из 15 - 30 (например, от 16 до 20) смежных нуклеотидов, причем нуклеотидная последовательность комплементарна участку той же длины, содержащемуся в нуклеотидах

- а) 16350-16450,
б) 18926-19030,
в) 22250-22471,
г) 22933-23079,
5 д) 23408-23700,
е) 29753-29819,
ж) 38128-38158,
з) 39852-39906,
и) 53762-53799 или
10 к) 59754-59865

последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность включает не более чем 3 несовпадения с вышеупомянутым участком. Например, нуклеотидная последовательность может включать 0, 1 или 2 несовпадения с вышеупомянутым участком. В конкретных
15 вариантах осуществления нуклеотидная последовательность является одноцепочечной. Нуклеотидная последовательность может быть выбрана, например, из последовательностей SEQ ID NO: 18 - 40.

[9] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами олигонуклеотид может включать один или несколько рибонуклеотидов, один
20 или несколько дезоксирибонуклеотидов или их комбинацию.

[10] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами олигонуклеотид может включать один или несколько модифицированных нуклеотидов. Такие модифицированные нуклеотиды могут включать, например, нуклеотид 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЭ), нуклеотид закрытой нуклеиновой
25 кислоты (ЗНК), нуклеотид мостиковой нуклеиновой кислоты (МНК) или любую их комбинацию.

[11] В некоторых вариантах осуществления все цитозины в описываемом авторами олигонуклеотиде являются 5-метилцитозинами.

[12] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами
30 олигонуклеотид может включать фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и/или фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может включать по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 фосфодиэфирных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 или все межнуклеозидные связи в олигонуклеотиде являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

[13] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами олигонуклеотид включает:

- 5 I) гэпмер 5-10-5 МОЭ;
- II) гэпмер 4-10-4 МОЭ;
- III) гэпмер 3-10-3 ЗНК;
- IV) гэпмер 3-11-3 ЗНК;
- V) гэпмер 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ;
- 10 VI) гэпмер 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ;
- VII) гэпмер 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ; или
- VIII) гэпмер 2-3-10-3-2 ЗНК/МОЭ.

[14] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает:

- I) гэпмер 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ;
 - 15 II) гэпмер 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ;
 - III) гэпмер 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ; или
 - IV) гэпмер 2-3-10-3-2 ЗНК/МОЭ;
- причем межнуклеозидные связи между нуклеозидами
- I) 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19;
 - 20 II) 2 и 3, 4 и 5, и 16 и 17;
 - III) 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18; или
 - IV) 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18

являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями; и остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

[15] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами олигонуклеотид включает следующую формулу:

- I) Als Tlo mCls Aeo mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (SEQ ID NO: 34),
- 30 II) Abs Tbs mCeo Aeo mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (SEQ ID NO: 20),
- III) Als Alo Tls Aeo Ges mCds Ads Tds mCds mCds Tds Tds mCds mCds Ads mCeo Aes mClo mCls Al (SEQ ID NO: 33),

IV) Abs Abs Teo Aeo Ges mCds Ads Tds mCds mCds Tds Tds mCds mCds
Ads mCeo Aeo mCes mCbs Ab (SEQ ID NO: 19),

V) Gbs mCbs Aeo Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads
mCds Teo mCeo Aes Tbs mCb (SEQ ID NO: 18),

5 VI) mCbs mCbs Geo Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds
mCds mCeo mCeo Tes Tbs Tb (SEQ ID NO: 21),

VII) Tbs Tbs Geo mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds
mCeo mCeo mCes Abs mCb (SEQ ID NO: 22),

10 VIII) Abs Gbs Teo Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds
Tds mCeo Aeo Tes Tbs Ab (SEQ ID NO: 23),

IX) mCbs mCbs Aeo Aeo Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds
mCds Teo Teo Tes mCbs Ab (SEQ ID NO: 24),

X) Gbs mCbs Aeo Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds
mCds mCeo Aeo mCes Tbs Tb (SEQ ID NO: 25),

15 XI) mCbs Gbs Geo Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds
mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (SEQ ID NO: 26),

XII) Gbs Abs Aeo mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads
mCeo mCeo Tes mCbs mCb (SEQ ID NO: 27),

20 XIII) Abs mCbs Teo Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds
mCeo Teo Aes mCbs mCb (SEQ ID NO: 28),

XIV) Tbs Abs mCeo Aeo Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds
mCeo Aeo mCes Tbs Tb (SEQ ID NO: 29),

XV) Abs Abs Geo mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads
mCds Aeo mCeo Tes Abs Ab (SEQ ID NO: 30),

25 XVI) Tbs mCbs mCeo Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds Ads mCds mCds
Ads Aeo mCeo mCes Abs Ab (SEQ ID NO: 31),

XVII) Gls mClo Als Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads
mCds Teo mCes Alo Tls mCl (SEQ ID NO: 32),

30 XVIII) mCls mClo Gls Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds
mCds mCeo mCes Tlo Tls Tl (SEQ ID NO: 35),

XIX) Tls Tlo Gls mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds
mCeo mCes mClo Als mCl (SEQ ID NO: 36),

XX) Als Glo Tls Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds Tds
mCeo Aes Tlo Tls Al (SEQ ID NO: 37),

XXI) mCls mClo Als Aeo Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Teo Tes Tlo mCls Al (SEQ ID NO: 38),

XXII) Gls mClo Als Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds mCds mCeo Aes mClo Tls Tl (SEQ ID NO: 39),

5 XXIII) mCls Glo Gls Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (SEQ ID NO: 40),

XXIV) Gls Alo Als mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads mCeo mCes Tlo mCls mCl (SEQ ID NO: 41),

10 XXV) Als mClo Tls Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCeo Tes Alo mCls mCl (SEQ ID NO: 42),

XXVI) Tls Alo mCls Aeo Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds mCeo Aes mClo Tls Tl (SEQ ID NO: 43),

XXVII) Als Alo Gls mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads mCds Aeo mCes Tlo Als Al (SEQ ID NO: 44),

15 XXVIII) Tls mClo mCls Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds Ads mCds mCds Ads Aeo mCes mClo Als Al (SEQ ID NO: 45),

причем

A является аденином,

mC является 5-метилцитозином,

20 G является гуанином,

T является тиминном,

e является 2'-МОЭ-модифицированной рибозой,

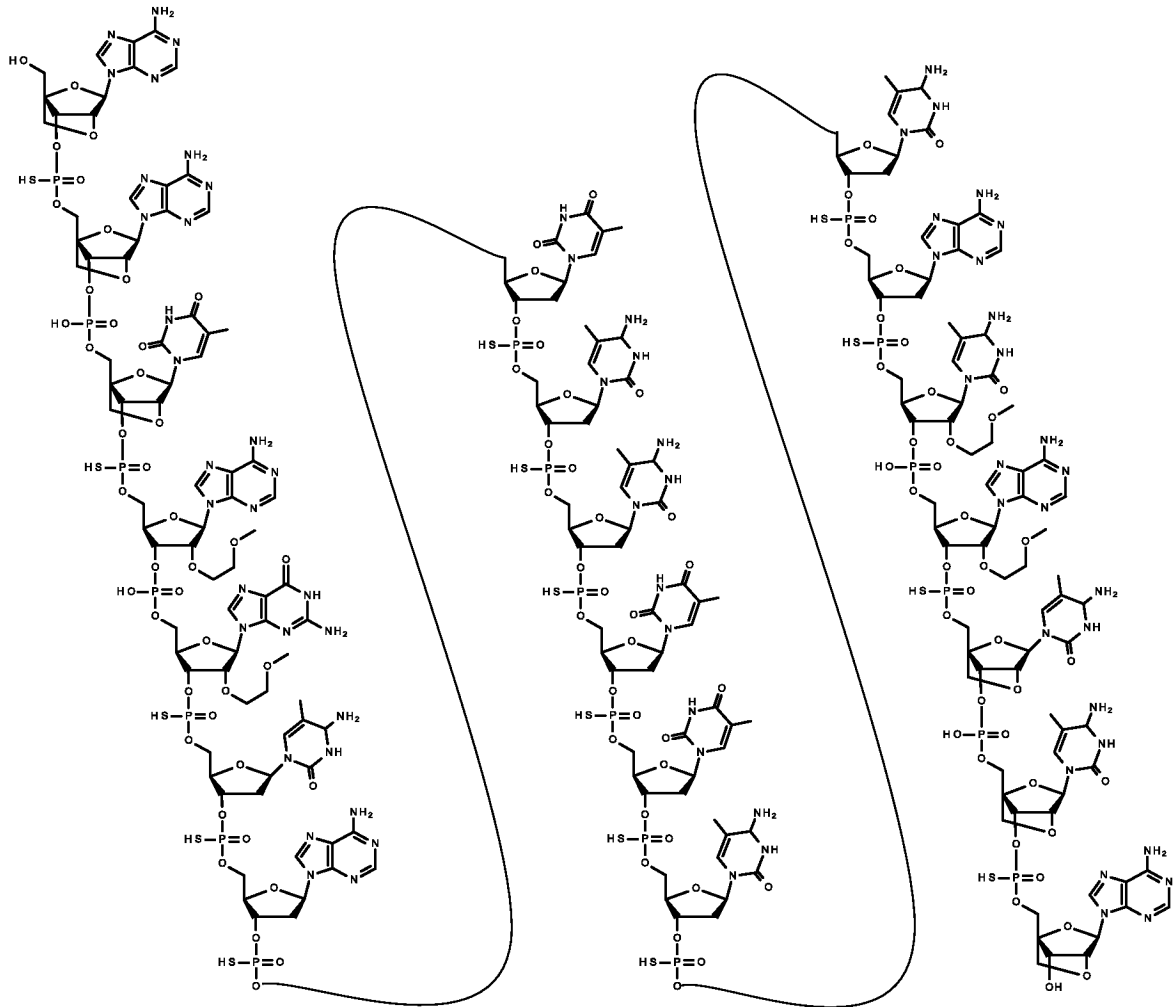
d является 2'-дезоксирибозой,

b является МНК,

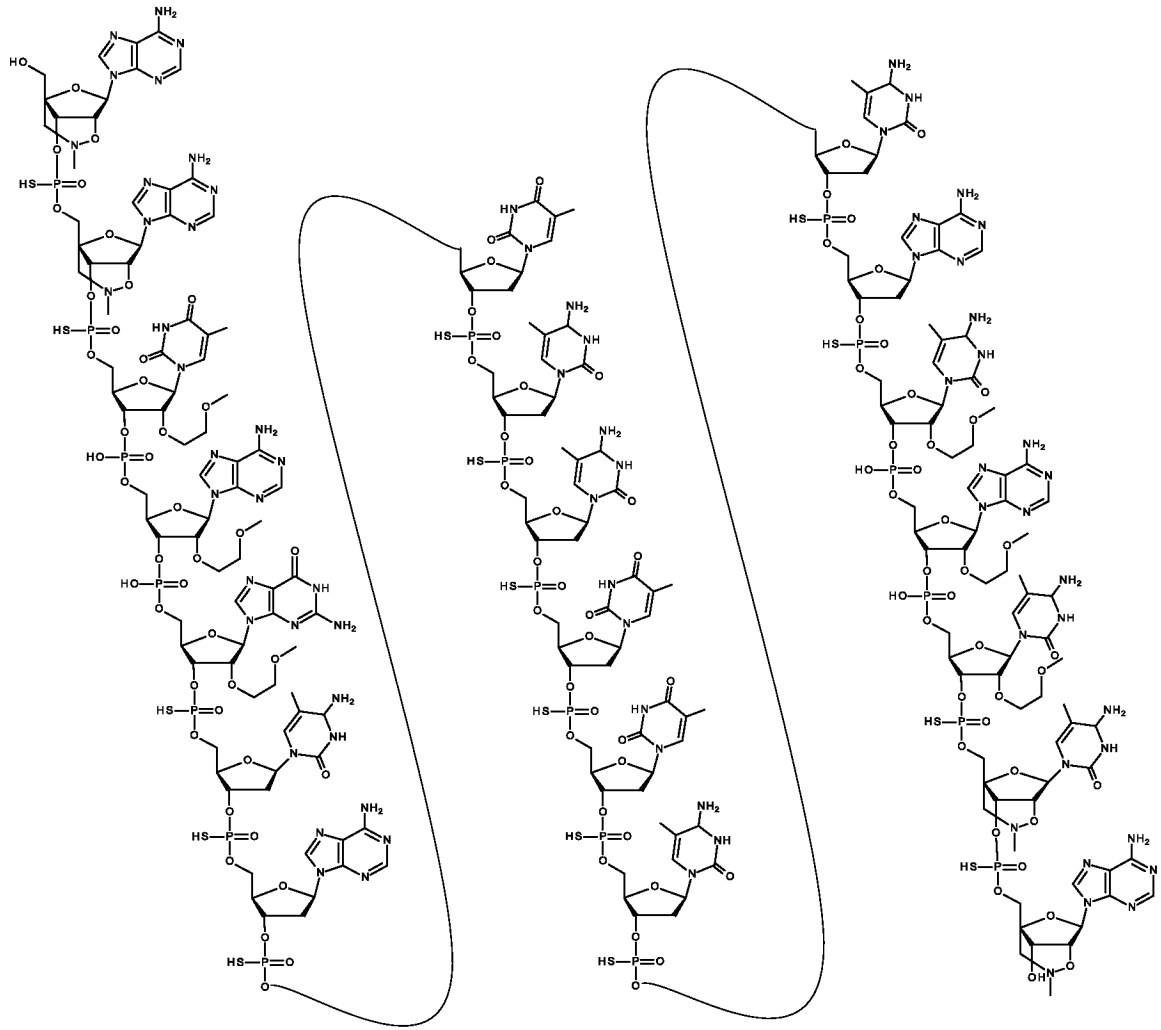
25 l является ЗНК,

o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

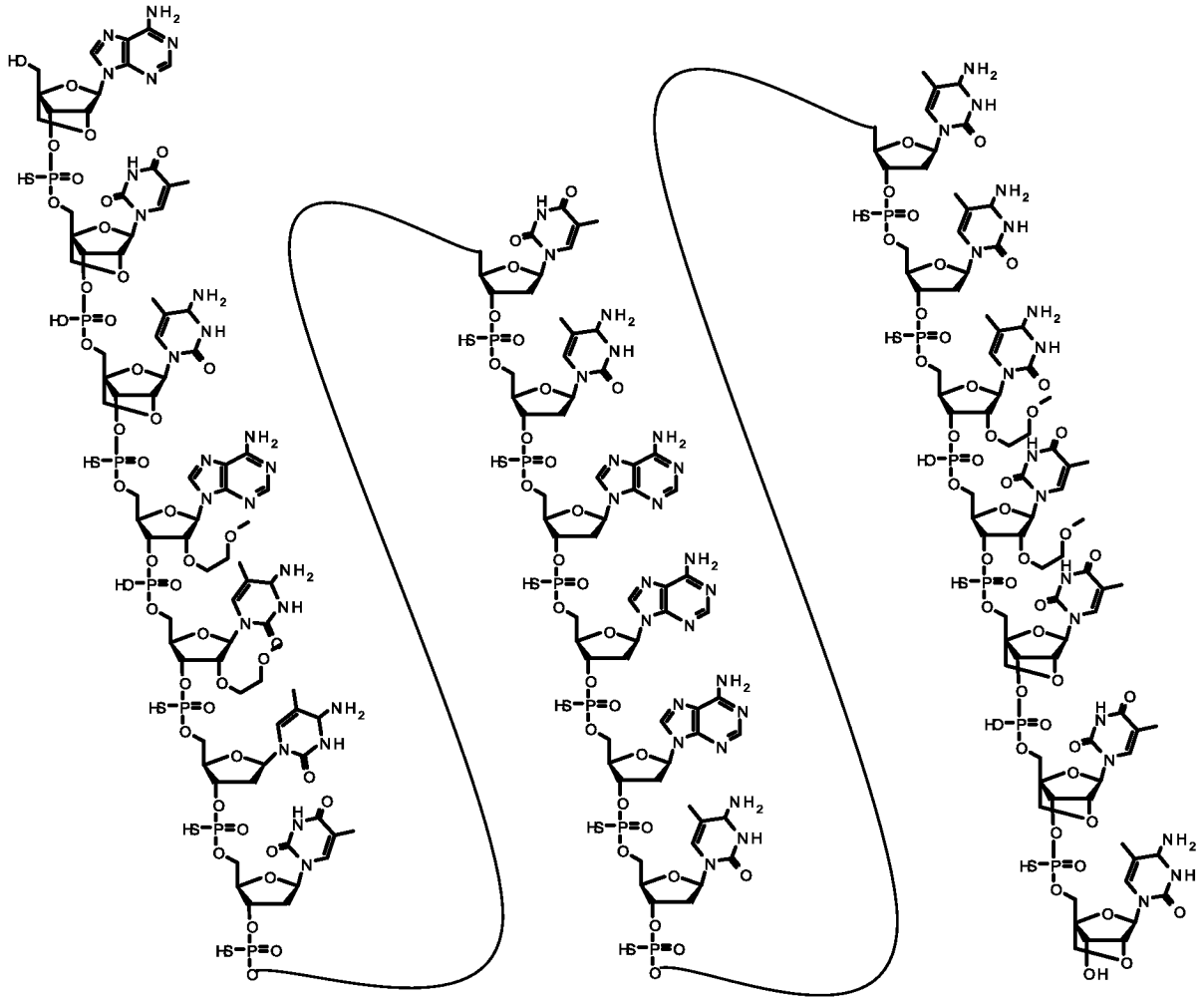
[16] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



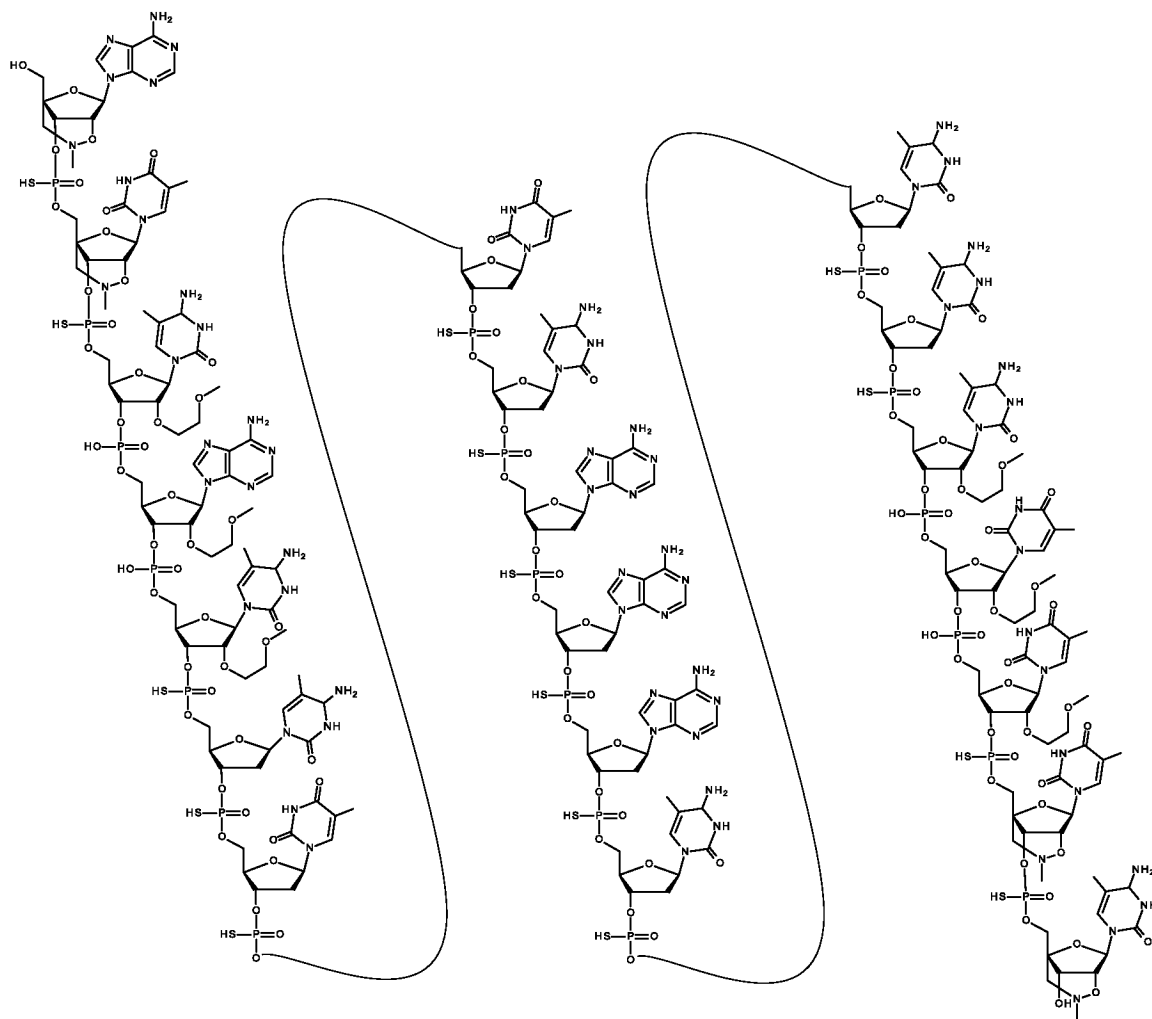
[17] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



[18] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



[19] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



[20] Настоящее изобретение также обеспечивает олигонуклеотидный конъюгат, включающий описываемый авторами олигонуклеотид.

[21] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую описываемый авторами олигонуклеотид или описываемый авторами олигонуклеотидный конъюгат, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[22] Также обеспечивается способ уменьшения экспрессии альфа-синуклеина в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с описанными авторами олигонуклеотидом, олигонуклеотидным конъюгатом или фармацевтической композицией, что уменьшает экспрессию альфа-синуклеина в клетке. В некоторых вариантах осуществления клетка является клеткой центральной нервной системы, такой как клетка головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения синуклеопатии у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту терапевтически эффективного

количества описанных авторами олигонуклеотида, олигонуклеотидного конъюгата или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления синуклеопатией является болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера или мультисистемная атрофия.

5 Олигонуклеотид вводят субъекту, например, интратекально или интракраниально. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид снижает уровень мРНК *АПНЦ* по меньшей мере на 25, 50, 75 или 80 % в первичных нейронах коры головного мозга мышей, подвергнутых инженерии для экспрессии альфа-синуклеина человека.

10 [23] Следует понимать, что любые из описанных авторами олигонуклеотидов, олигонуклеотидных конъюгатов и фармацевтических композиций могут применяться согласно любому описанному авторами способу лечения и/или могут применяться в производстве медикамента для одного из описанных авторами способов лечения.

15 [24] Другие особенности, цели и преимущества изобретения станут очевидными по ознакомлению с представленным ниже подробным описанием. Однако следует понимать, что подробное описание, при том, что оно представляет варианты осуществления и аспекты изобретения, является лишь пояснительным, но не ограничительным. Различные изменения и модификации в
20 пределах объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области по ознакомлению с подробным описанием.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[25] **ФИГУРА 1** является диаграммой, поясняющей нокин человеческого гена *АПНЦ* в эндогенном локусе *АПНЦ* мыши в мышинной модели *чАПНЦ* (*чАПНЦ*^{+/+}).
25

[26] **ФИГУРА 2А** является столбчатой диаграммой, показывающей определение количества альфа-синуклеинового белка человека (белка *чАПНЦ*) в кортикальной ткани из *чАПНЦ*^{+/+} (n=5), *чАПНЦ*^{+/-} (n=5) и *чАПНЦ*^{-/-} (n=2) мышей трехмесячного возраста. Уровень альфа-синуклеинового белка оценивали при
30 помощи масс-спектрометрии и нормализовали относительно уровня белка GADPH.

[27] **ФИГУРА 2В** является столбчатой диаграммой, показывающей определение количества мышинового альфа-синуклеинового белка (белка *мАПНЦ*) в коре *чАПНЦ*^{+/+} (n=5), *чАПНЦ*^{+/-} (n=5), и *чАПНЦ*^{-/-} (n=2) мышей трехмесячного

возраста. Уровень альфа-синуклеинового белка оценивали при помощи масс-спектрометрии и нормализовали относительно уровня белка GADPH.

5 [28] **ФИГУРА 2С** является столбчатой диаграммой, показывающей уровень альфа-синуклеинового белка человека (белка *чАПНЦ*) в разных участках головного мозга (коре, мозжечке, гиппокампе, стриатуме, спинном мозге) и периферических органах (печени, селезенке, почках) у мышей трехмесячного возраста *чАПНЦ*^{+/+} (n=5). Уровень альфа-синуклеинового белка оценивали при помощи масс-спектрометрии и нормализовали относительно уровня белка GADPH.

10 [29] **ФИГУРА 3** является таблицей, показывающей балльную систему оценки переносимости для мышей, используемых в описываемых авторами *in vivo* анализах.

15 [30] **ФИГУРА 4** является столбчатой диаграммой, показывающей эффективность и переносимость данного АСО у мышей. Левая ось Y и закрашенные столбики показывают уровень экспрессии мРНК *АПНЦ*, экспрессируемой в нейронах мышей *in vivo* через две недели после обработки данным АСО относительно обработанных PBS образцов. Правая ось Y и черные круги показывают абсолютный балл набора функциональных тестов (НФТ), наблюдаемый у мышей через один час после обработки данным АСО.

20 [31] **ФИГУРА 5** является столбчатой диаграммой, показывающей эффективность и переносимость данного гэпмера АСО 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA. Оси описаны на **ФИГУРЕ 4**.

25 [32] **ФИГУРА 6** является столбчатой диаграммой, показывающей эффективность и переносимость данного гэпмера АСО 2BNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2BNA. Оси описаны на **ФИГУРЕ 4**.

30 [33] **ФИГУРА 7** является столбчатой диаграммой, показывающей эффективность *АПНЦ_АСО_1613*, *АПНЦ_АСО_1617* и *АПНЦ_АСО_1625* в дозах 1, 5, 10, 30 и 100 нмоль. Левая ось Y и закрашенные столбики показывают уровень экспрессии мРНК *АПНЦ*, экспрессируемой в нейронах мышей *in vivo* через четыре недели после обработки данным АСО относительно обработанных PBS образцов.

[34] **ФИГУРА 8** является столбчатой диаграммой, показывающей эффективность *АПНЦ_АСО_1613*, *АПНЦ_АСО_1617* и *АПНЦ_АСО_1625* в дозах 1, 5, 10, 30 и 100 нмоль. Левая ось Y и закрашенные столбики показывают

уровень экспрессии альфа-синуклеинового белка, экспрессируемого в нейронах мышей *in vivo* через четыре недели после обработки данным АСО относительно обработанных PBS образцов.

5 [35] ФИГУРА 9 является точечным графиком, показывающим концентрацию АПНЦ_АСО_1613, АПНЦ_АСО_1617 и АПНЦ_АСО_1625, определяемую при помощи ВЭЖХ с детектированием флуоресценции в гомогенате кортикальной ткани через четыре недели после одноразовой инъекции при 1, 5, 10, 30 и 100 нмоль на АСО.

10 [36] ФИГУРА 10 является таблицей, показывающей балльную систему оценки переносимости для крыс, используемых в описанных авторами *in vivo* анализах.

15 [37] ФИГУРА 11 является точечным графиком, сравнивающим АПНЦ_АСО_01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозах 10 нмоль и 50 нмоль в коре на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в реальном времени.

[38] ФИГУРА 12 является точечным графиком, сравнивающим АПНЦ_АСО_01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозах 10 нмоль и 50 нмоль в мозжечке на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в реальном времени.

20 [39] ФИГУРА 13 является точечным графиком, сравнивающим АПНЦ_АСО_01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозах 10 нмоль и 50 нмоль в стриатуме на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в реальном времени, как описано выше.

25 [40] ФИГУРА 14 является диаграммой, поясняющей экспериментальный протокол для измерения альфа-синуклеиновой патологии в нейронной культуре, обработанной АСО.

30 [41] ФИГУРА 15 является столбчатой диаграммой, показывающей уровень альфа-синуклеиновой патологии (фосфорилированной формы) в первичной нейронной культуре, обработанной АПНЦ_АСО_01613, АПНЦ_АСО_01617 и не обладающим направленным действием контрольным *Malat1_АСО*, измеряемый с применением иммуноанализа на основе TR-FRET.

[42] ФИГУРА 16 является столбчатой диаграммой, показывающей уровень альфа-синуклеиновой патологии (фосфорилированной формы) в первичной нейронной культуре, обработанной АПНЦ_АСО_01613 до, во время и после

обработки PFF, измеряемый с применением иммуноанализа на основе TR-FRET (mean±SEM). PFF: альфа-синуклеиновые предварительно сформированные фибриллы человека.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [43] В основе настоящего изобретения лежит открытие того факта, что антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), нацеленные на РНК, транскрибируемые из гена *APP*, способны эффективно уменьшать распространённость целевых транскриптов гена *APP* и/или трансляцию альфа-синуклеинового полипептида из транскриптов. АСО согласно настоящему изобретению включают последовательности, которые комплементарны транскриптам *APP* и связываются с определенными нуклеотидными последовательностями в пределах транскриптов.

[44] Путем снижения уровня или трансляционной активности транскриптов-мишеней *APP* в клетке АСО опосредует снижение экспрессии и накопления альфа-синуклеинового белка в клетке, облегчая тяжесть или замедляя прогрессирование нейродегенеративных нарушений. Ожидается, что АСО согласно настоящему изобретению должны быть особенно полезны в лечении синуклеопатий, вызываемых накоплением или агрегацией альфа-синуклеинового белка. Этот белок способен экспрессироваться в клетках как, например, мономер или олигомер, и может быть фосфорилированным или нефосфорилированным. Таким образом, поскольку остается невыясненным, какой из этих видов альфа-синуклеина является причиной болезни, разработка эффективных терапевтических средств, нацеленных на экспрессию альфа-синуклеина или его активность на белковом уровне представляется весьма проблематичной. АСО согласно настоящему изобретению отдают большое предпочтение благодаря тому, что они нацелены на экспрессию альфа-синуклеина на уровне транскрипта *APP* и, таким образом, способны снижать экспрессию всех из вышеупомянутых форм альфа-синуклеинового белка.

I. Ген *APP* и альфа-синуклеиновый белок

30 [45] АСО согласно настоящему изобретению связывается с транскриптами гена *APP*, который кодирует альфа-синуклеиновый белок, также называемый белком *APP*. Ген *APP* также известен как альфа-синуклеин, *NACP*, nonA-бета-компонент AD амилоида, ген *PARK1*, *PARK4* или *PDI*. В некоторых

вариантах осуществления описанный авторами АСО нацелен на транскрипт гена *АПНЦ* млекопитающих (например, мышинового или человеческого гена *АПНЦ*).

[46] Последовательность человеческого гена *АПНЦ* общедоступна под номером доступа в GenBank NC_000004.12. Ген имеет длину 137 980 п.н. и находится в хромосоме 4:89700345..89838324 (SEQ ID NO: 2). Часть человеческой геномной последовательности *АПНЦ* показана в SEQ ID NO: 1, и частичная последовательность для транскрипта пре-мРНК хранится под номером доступа в GenBank NG_011851.1 (остатки 6001-8400). Зрелый транскрипт мРНК показан как SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению связывается с последовательностью *АПНЦ* или ее транскриптом, выбранными из хромосомы 4: 89,700,345-89,838,315 (обратная нить) и последовательностями, хранящимися под номерами доступа в GenBank NM_000345.3, NT_016354.20 TRUNC 30800000-30919000, JN709863.1, BC013293.2, NM_001146055.1, HQ830269.1 и NC_000004.12 (89724099..89838324, комплемент). В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению связывается с транскриптом *АПНЦ*, кодирующим альфа-синуклеиновый белок, который, например, хранится под номером доступа в UniProt P37840, A8K2A4, Q13701, Q4JH13 или Q6IAU6. В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению включает последовательность, которые могут быть по меньшей мере на 60, 70, 80, 85, 90 или 95 % или 100 % комплементарны последовательности той же длины в транскрипте-мишени *АПНЦ*.

[47] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению может связываться с транскриптом гена *АПНЦ* дикого типа (например, гена человека, отличного от человека примата или мыши дикого типа). В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению связывается с вариантом, таким как известный вариант, гена *АПНЦ* дикого типа. К известным вариантам относятся, например, версия человеческого гена *АПНЦ*, в которой замещение G209A ведет к мутации A53T в альфа-синуклеиновом белке, кодируемом из этого гена. Дополнительные известные варианты имеют нуклеотидные мутации, вызывающие образование мутантных альфа-синуклеиновых белков, включающих аминокислотные замещения A30P, E46K, H50Q и G51D. Эти замещения возможны по отдельности или в комбинации с другими мутациями. Данные АСО предназначены для уменьшения

или подавления экспрессии транскриптов *АПНЦ* дикого типа или их вариантов. В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО может уменьшать или подавлять экспрессию транскрипта *АПНЦ*, кодирующего альфа-синуклеиновый белок с одной или несколькими мутациями, выбранными из

5 А30Р, Е46К, Н50Q, G51D и А53Т.

[48] Данные АСО включают последовательности, которые комплементарны последовательности той же длины в транскрипте-мишени, кодируемом геном *АПНЦ* (причем геномная последовательность *АПНЦ* может включать, например, SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО включает последовательность, которая комплементарна последовательности в активном участке в пределах целевой нуклеиновой кислоты *АПНЦ*. Термин “активный участок” означает участок целевой нуклеотидной последовательности, на котором связывание последовательности в пределах участка комплементарным АСО обычно ведет к

10 уменьшению распространенности или трансляционной активности целевого транскрипта РНК. Активный участок может находиться полностью в пределах интрона, полностью в экзоне, или может охватывать место соединения интрона / экзона; или полностью или частично находиться в 5’- или 3’-нетранслируемой области (НТО) транскрипта РНК.

20 [49] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО может включать последовательность, которая связывается с последовательностью-мишенью, находящейся в пределах одного из нескольких разных активных участков транскрипта гена *АПНЦ* или частично накладывающейся на него. В **Таблице А** представлен список примеров активных точек в человеческом гене *АПНЦ* и представлены АСО согласно настоящему изобретению, предусмотренные как комплементарные им. В таблице также показано минимальное уменьшение транскрипта гена *АПНЦ*, наблюдаемое *in vitro*, когда нейроны гуманизированных мышей с нокином *АПНЦ* обрабатывают отобранными АСО, нацеленными на эту активную точку (см., например, раздел

25 под названием “Материалы и способы *in vitro* анализ” ниже). По всему тексту данного описания соединения указываются взаимозаменяемо как АПНЦ_АСО_[номер соединения] и как [номер соединения]. Например, номер соединения АПНЦ_АСО_01608 и номер соединения 01608 представляют одно и то же соединение антисмыслового олигонуклеотида. В некоторых вариантах

30

5 осуществления связывание последовательности в активном участке описываемым авторами АСО снижает уровень РНК *АПНЦ* по меньшей мере на 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % или 100 % в клетке (например, в *in vitro* анализе, таком как описанный ниже в разделе под названием “Материалы и способы *in vitro* анализов”). В конкретных вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению представляет собой АСО, указанный в **Таблице А**, или АСО с последовательностью по меньшей мере на 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, или 99 % идентичной ему.

Таблица А. Активные точки человеческого гена *АПНЦ*, являющиеся

10 **мишенями антисмысловых олигонуклеотидов**

Активная точка	Нуклеотидные позиции в SEQ ID NO: 1	Отобранные АСО, нацеленные на активную точку	Минимальное уменьшение транскрипта гена <i>АПНЦ</i>
1	16350-16450	01529, 00838, 00537,	66 %
2	18926-19030	00554, 00555, 00556, 00557, 00558	80 %
3	22245- 22471	01040, 01179, 01054, 01009, 01018, 01078, 01052, 01155, 01182, 01217, 01115, 01135, 01209, 01315, 01137, 01125, 00568, 00569, 00570, 00985	30 %
4	22932- 23079	00576, 01001, 00993, 00577, 01002, 01021, 01096, 01081, 01152, 01141, 01253, 01184, 01319, 01351, 01279, 01265	25 %
5	23408-23700	00578, 00579, 00580, 00581, 00582, 00583, 00584, 00585, 00587, 00588	55 %
6	29753-29819	00615, 00616, 00617, 01011, 01036, 00618, 01014, 00619, 00994, 01013, 01003, 01151, 01117	54 %
7	38127-38158	01317, 01195, 01357, 01355, 01346, 01269, 01244, 01136, 01187, 01261, 01260, 01270	42 %
8	39852-39906	00646, 00647, 00648, 00649, 01027, 01066, 01247, 01268, 01289, 01280, 01105, 01127, 00650, 00651, 00652, 00653, 00998, 01026, 01153, 01104, 01143, 01041, 01037, 01060, 01000, 01016	41 %
9	53762-53799	01138, 01294, 01211, 01231, 01164, 01306, 01343, 01338	50 %
10	59754-59865	01248, 01252, 01275, 01123	58 %

II. Антисмысловые олигонуклеотиды

15 [50] Термин “антисмысловой олигонуклеотид” или “АСО” означает олигонуклеотид, способный гибридизироваться с последовательностью в транскрипте-мишени. Специалисту в данной области станет понятно, что

описываемые авторами АСО не встречаются в природе (т. е., они являются “выделенными” АСО).

5 [51] Термин “транскрипт” означает любую РНК, транскрибированную из гена (например, гена *АПНЦ*). Ген может быть геном дикого типа или геном в мутированной или вариантной (например, полиморфной) форме. Транскрипт РНК может быть первичным транскриптом РНК или пре-мессенджером РНК (пре-мРНК) или мессенджером РНК (мРНК) и может включать экзоны, интроны, 5'-НТО и 3'-НТО. Если не указано иное, предлагаемые авторами последовательности транскриптов и АСО означают нуклеотидную
10 последовательность от 5'-конца (слева) до 3'-конца (справа).

[52] Термин “олигонуклеотид”, применяемый в данной описании, означает соединение, включающее нить из приблизительно от 5 до 100 нуклеозидов, например, от 5 до 50 нуклеозидов, например, от 8 до 30 нуклеозидов, соединенных через межнуклеозидные связи. Каждый нуклеозид и
15 межнуклеозидная связь олигонуклеотида согласно настоящему изобретению могут быть модифицированными или немодифицированными относительно встречающихся в природе нуклеотидов и связей. Модифицированный олигонуклеотид может включать один или несколько модифицированных сахарных компонентов, один или несколько модифицированных нуклеотидных оснований и/или одну или несколько модифицированных межнуклеозидных
20 связей.

[53] Описываемый авторами АСО может включать последовательность, которая в существенной мере или полностью комплементарна последовательности той же длины в транскрипте-мишени. Полная
25 комплементарность существует в случаях, когда первая нить смежных нуклеотидов (модифицированных или немодифицированных) и вторая нить смежных нуклеотидов (модифицированных или немодифицированных) полностью комплементарны между собой по всей длине более короткой нити (или обеих нитей, если они имеют одинаковую длину). Две нити считают в
30 существенной мере комплементарными между собой, если они имеют соответствующие одна другой пары оснований по 80 % или более (например, 90 % или более) длины более короткой нити (или обеих нитей, если они имеют одинаковую длину), с не более чем 20 % (например, не более чем 10 %) несоответствующих пар оснований (например, для дуплекса из 20 нуклеотидов

не более чем 4 или не более чем 2 несовпадающих пар оснований). В некоторых вариантах осуществления последовательность в АСО согласно настоящему изобретению на 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 % комплементарна транскрипту-мишени РНК. В некоторых вариантах осуществления данный АСО включает не более чем 1, 2 или 3 несовпадения с последовательностью-мишенью.

[54] Термин “идентичный” или “идентичность” в контексте сравнения двух нуклеотидных последовательностей относится к идентичным нуклеотидным основаниям. Термин “процент идентичности” в этом контексте означает процент нуклеотидных оснований, которые являются одинаковыми при выравнивании двух сопоставляемых последовательностей (с включением гэпов в случае необходимости) для сравнения на максимальное соответствие, по длине более короткой из сравниваемых последовательностей (или обеих последовательностей, если сравниваемые последовательности имеют одинаковую длину).

[55] В некоторых вариантах осуществления наблюдают уменьшение, подавление или устранение экспрессии или активности транскрипта-мишени по сравнению с контрольным образцом, не обработанным АСО. В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению уменьшает распространенность и/или трансляционную активность транскрипта-мишени АПНЦ в обработанном образце, например, на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 100 % по сравнению с контрольным образцом, не подвергнутым воздействию АСО. В некоторых случаях АСО снижает уровень транскрипта-мишени *in vivo* на вышеупомянутый процент, и введение АСО необязательно приводит к показателю переносимости (балл согласно набору функциональных тестов или НФТ) менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1, например, 0. Термины “уменьшать” и “подавлять” не обязательно означают полное устранение всего количества и/или активности транскрипта. В некоторых вариантах осуществления АСО считают активными, если они уменьшают количество или активность РНК-мишени на 25 % или более в *in vitro* анализе. Данный АСО способен вызывать обнаружимое или измеримое изменение уровня или активности альфа-синуклеинового белка, кодируемого РНК-мишенью.

[56] Без ограничения какой-либо теорией считается, что АСО способны подавлять экспрессию альфа-синуклеина путем рекрутинга фермента РНКазы Н1

фермент в дуплекс, образованный между АСО и транскриптом-мишенью *АПНЦ*. Ферменты РНКазы семейства H1 представляют собой эндонуклеазы, как правило, нацеленные на дуплексы РНК:ДНК и катализирующие гидролитическое расщепление РНК в дуплексе.

5 [57] В некоторых вариантах осуществления АСО имеет минимальные нецелевые эффекты и не гибридизируется ни с одним из отличных от *АПНЦ* транскриптов таким образом, чтобы это приводило к значительному уменьшению распространенности или активности отличного от *АПНЦ* транскрипта.

10 А. Длина антисмысловых олигонуклеотидов

[58] В некоторых вариантах осуществления данные АСО имеют длину от 8 до 30 нуклеотидов (например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления описываемые авторами АСО могут включать
15 последовательность, комплементарную последовательности транскрипта *АПНЦ* той же длины, то есть, в любом диапазоне длины с верхним пределом 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов и независимо выбранным нижним пределом 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[59] В некоторых вариантах осуществления комплементарная
20 последовательность в АСО имеет длину от 16 до 20 нуклеотидов. В конкретных вариантах осуществления комплементарная последовательность в АСО имеет длину 16, 17, 18 или 20 нуклеотидных оснований.

В. Модификации антисмысловых олигонуклеотидов

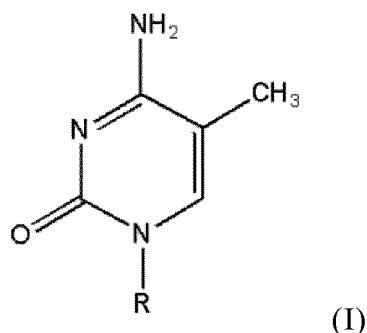
[60] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему
25 изобретению может включать одну или несколько модификаций, например, для повышения аффинности связывания с транскриптом-мишенью, повышения устойчивости АСО (например, повышения устойчивости к распаду, например, расщеплению нуклеазами) и/или облегчения транспорта АСО в клетку. Модификации включают любые модификации, известные специалистам в
30 данной области, включая, например, концевые модификации, модификации нуклеотидных оснований, модификации или замены сахаров и модификации остова. Концевые модификации могут включать, например, 5'- и/или 3'-концевые модификации (например, фосфорилирование, конъюгацию, ДНК-нуклеотиды и обращенные связи). Основные модификации могут включать,

например, замену на стабилизирующие основания, удаление оснований или конъюгированные основания. Модификации или замены сахаров могут включать, например, модификации в 2'- и/или 4'-позиции рибозного компонента или замену рибозного компонента. Модификации остова или модификации межнуклеозидных связей могут включать, например, модификацию или замену фосфодиэфирных связей, например, одним или несколькими фосфоротиоатами, фосфородитиоатами, фосфоротриэфирами, метил- и другими алкилфосфонатами, фосфинатами и фосфорамидатами.

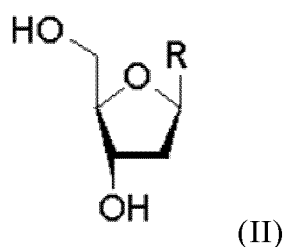
[61] В некоторых вариантах осуществления данные АСО имеют один или несколько модифицированных нуклеозидов. Термин “нуклеозид” означает соединение, включающее нуклеотидное основание и сахарный компонент. Встречающиеся в природе нуклеозиды включают ДНК- и РНК-нуклеозиды. В не встречающемся в природе нуклеозиде (также называемом “модифицированным нуклеозидом” или “аналогом нуклеозида”) основание и/или сахар являются модифицированными. Модификация нуклеозидов может быть “молчащей”, и в этом случае модифицированный нуклеозид имеет такую же или эквивалентную функцию в контексте олигонуклеотида в сравнении со встречающимся в природе нуклеозидом. В других случаях модифицированный нуклеозид повышает эффективность АСО в уменьшении распространенности или активности транскрипта-мишени. Термин “эффективность” охватывает взаимодействие с мишенью мРНК АПНЦ.

[62] Термин “нуклеотид” в контексте данного описания означает нуклеозид, ковалентно связанный с одной или несколькими модифицированными или немодифицированными межнуклеозидными связями. Примеры нуклеотидов включают монофосфаты, дифосфаты, трифосфаты и тиофосфаты. В контексте данного описания термин “нуклеотид” охватывает немодифицированные нуклеотиды (т. е., встречающиеся в природе нуклеотиды) и модифицированные нуклеотиды (т. е., аналоги нуклеотидов). Термин “нуклеозид” охватывает немодифицированные нуклеозиды (т. е., встречающиеся в природе нуклеозиды) и модифицированные нуклеозиды (т. е., аналоги нуклеозидов); и термин “нуклеотидные основания” охватывает немодифицированные нуклеотидные основания (т. е., встречающиеся в природе нуклеотидные основания) и модифицированные нуклеотидные основания (т. е., аналоги нуклеотидных оснований).

[63] В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид включает модифицированное нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеотидное основание является 5-метилцитозиновым (5mC) нуклеотидным основанием, с представленной ниже структурой (I), причем R представляет сахарный компонент.

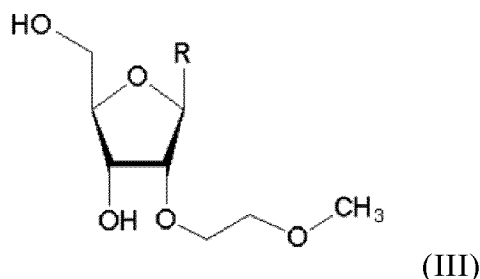


[64] В некоторых вариантах осуществления сахарный компонент может быть модифицированным или немодифицированным сахарным компонентом. В контексте данного описания немодифицированный сахарный компонент относится к 2'-ОН(Н) рибозильному компоненту, содержащемуся во встречающейся в природе РНК, также называемому сахарным компонентом немодифицированной РНК. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахарный компонент является 2'-Н(Н) дезоксирибозным сахарным компонентом. Этот компонент в природе содержится в дезоксирибонуклеиновых кислотах, и его называют немодифицированным сахарным компонентом ДНК или просто сахарным компонентом ДНК. Структура сахарного компонента 2'-дезоксинуклеозида показана ниже как структура (II), причем R представляет нуклеотидное основание, и каждая из 5'-гидроксильных и 3'-гидроксильных групп сахара необязательно участвует в межнуклеозидных связях.

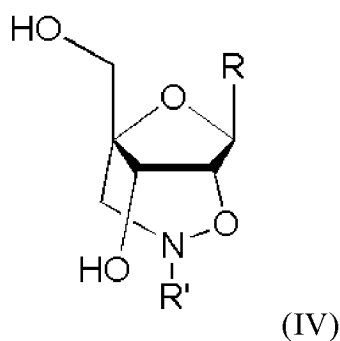


[65] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахарный компонент включает О-метоксиэтильный (МОЭ) компонент. В некоторых вариантах осуществления О-метоксиэтильный компонент находится в 2'-

позиции сахара, как показано ниже в структуре (III). R в этой структуре представляет нуклеотидное основание. Каждая из 5'-гидроксильных и 3'-гидроксильных групп сахара обязательно участвует в межнуклеозидных связях. Модифицированный сахар 2'-МОЭ или модифицированный нуклеозид 2'-МОЭ, или просто сахар или нуклеозид МОЭ, представляет собой рибозу или нуклеозид, в котором 2'-гидроксильная группа, встречающаяся в природе в рибозе, заменена группой 2'ОСН₂СН₂ОСН₃.

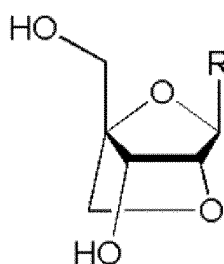


[66] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахарный компонент включает компонент мостиковой нуклеиновой кислоты (МНК). Мостиковая нуклеиновая кислота включает бициклический сахарный компонент. Сахарный компонент включает 4'-СН₂-NH-О-2' связь. Азот мостиковой нуклеиновой кислоты обязательно замещен (например, метилирован, алкилирован или модифицирован фенильной группой). Структура МНК-компонента показана ниже (IV), причем R является нуклеотидным основанием, R' является, например, H, Me или фенильной группой, и каждая из 5'-гидроксильных и 3'-гидроксильных групп сахара обязательно участвует в межнуклеозидных связях. В данных АСО R' представляет Me-группу, если не указано иное. МНК-модифицированный нуклеозид или просто МНК-нуклеозид является нуклеозидом, включающим сахарный компонент МНК.



[67] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахарный компонент включает компонент закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК). Закрытая

нуклеиновая кислота включает бициклический сахарный компонент. Сахарный компонент включает 4'-CH₂-O-2' связь. ЗНК-компонент, как описано авторами, может находиться в альфа-L-конфигурации или бета-D-конфигурации. В конкретных вариантах осуществления ЗНК-компоненты в описанных авторами АСО находятся в бета-D-конфигурации. Структура ЗНК-компонента показана ниже (V), причем R является нуклеотидным основанием, и каждая из 5'-гидроксильных и 3'-гидроксильных групп сахара необязательно участвует в межнуклеозидных связях. ЗНК-модифицированный нуклеозид или просто ЗНК-нуклеозид, является нуклеозидом, включающим сахарный компонент ЗНК.



(V)

[68] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО включает один или несколько модифицированных нуклеотидов, известных специалистам в данной области, включая, например, 2'-O-метил-модифицированные нуклеотиды, 2'-фторо-модифицированные нуклеотиды, 2'-дезоксид-модифицированные нуклеотиды, 2'-O-метоксиэтил-модифицированные нуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, обеспечивающие возможность альтернативных межнуклеозидных связей (например, нуклеотиды, включающие тиофосфаты, фосфоротиоаты и фосфоротриэфиры), модифицированные нуклеотиды, терминально связанные с производной холестерина или липофильным компонентом, нуклеиновыми кислотами пептидов, инвертированными дезокси- или дидезокси-модифицированными нуклеотидами, лишенными азотистого основания модификациями нуклеотидов, 2'-амино-модифицированными нуклеотидами, фосфорамидат-модифицированными нуклеотидами, модифицированными нуклеотидами, включающими модификации в других центрах сахара или основания олигонуклеотида, и искусственными содержащими основания модифицированными нуклеотидами.

[69] В некоторых вариантах осуществления включает АСО один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19

или 20) модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления все из нуклеозидов в АСО являются модифицированными нуклеозидами. В других вариантах осуществления менее чем 100 % нуклеозидов в АСО (например, чем 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % или 10 %) являются модифицированными нуклеозидами.

[70] АСО согласно настоящему изобретению могут включать встречающиеся в природе и/или искусственные межнуклеозидные связи. Термин “межнуклеозидная связь”, применяемый в данном описании, относится к ковалентной связи между соседними нуклеозидами в олигонуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО включает одну или несколько модифицированных нуклеозидных связей, известных специалистам в данной области, включая, например, фосфатную, фосфоротриэфирную, боранофосфатную, метилфосфонатную, фосфорамидатную, фосфоротиоатную, фосфородитиоатную связь, метиленметилямино (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодиэфирный, тионокарбамат (-O-C(=O)(NH)-S-), силоксан (-O-SiH₂-O-), диалкилсилоксан, N,N'-диметилгидразин (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃-), MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), амид-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), амид-5 (3'-N(H)-C(=O)-CH₂-5'), амид-6 (3'-C(=O)-N(H)-CH₂-5'), формацеталь (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропил, тиоформацеталь (3'-S-CH₂-O-5'), карбоксилатный сложный эфир, карбоксамид, сульфид, сульфонатный сложный эфир или амид в качестве линкеров. См., например: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40 - 65.

[71] В некоторых вариантах осуществления описываемый авторами АСО включает одну или несколько модифицированных нуклеозидных связей, известных специалистам в данной области, включая, например, фосфоноацетат (РАСЕ, P(CR'R'')_nCOOR) или тиофосфоноацетат (тиоРАСЕ, (S)-P(CR'R'')_nCOOR) межнуклеозидную связь, причем n является целым числом от 0 до 6, и каждый из R' и R'' независимо выбран из группы, к которой относятся H, алкил и замещенный алкил. Примерами этих межнуклеозидных связей являются фосфонокарбоксилат, фосфонокарбоксилат, тиофосфонокарбоксилат и тиофосфонокарбоксилатный сложный эфир, и некоторые варианты осуществления этих связей описаны в публикации Yamada et al., *J. Am. Chem.*

Soc. (2006) 128 (15): 5251 - 61, содержание которой включено в это описание путем ссылки в полном объеме.

[72] В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидная связь нуклеотида может быть фосфатной группой или тиофосфатной группой. Способы приготовления фосфорсодержащих межнуклеозидных связей общеизвестны среди специалистов в данной области. В конкретных вариантах осуществления описанные авторами АСО могут иметь фосфодиэфирные межнуклеозидные связи, фосфоротиоатные межнуклеозидные связи или их комбинации. Термин “фосфодиэфирная межнуклеозидная связь” означает межнуклеозидную связь между двумя нуклеозидами, образованными фосфодиэфирной группой. Термин “фосфоротиоатная межнуклеозидная связь” означает модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи заменен на атом серы.

[73] В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, получают как рацемическую смесь или как отдельные энантиомеры. Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают, помимо прочих, алкилфосфонаты и фосфоротиоаты. АСО согласно настоящему изобретению, включающие межнуклеозидные связи, имеющие один или несколько хиральных центров, могут быть получены как популяции АСО, включающие стереохимически рандомные межнуклеозидные связи, или как популяции АСО, включающие стереохимически определенные межнуклеозидные связи.

[74] Термин “стереохимически определенная межнуклеозидная связь” в данном описании означает межнуклеозидную связь, в которой стереохимическое обозначение атома фосфора контролируется таким образом, что в пределах нити АСО присутствует конкретное количество R_p или S_p межнуклеозидной связи. Стереохимическое обозначение хиральной связи определяют, например, путем асимметричного синтеза. АСО, имеющий по меньшей мере одну стереохимически определенную межнуклеозидную связь, называют стереохимически определенным АСО.

[75] В некоторых вариантах осуществления присутствующие АСО являются полностью стереохимически определенными. Термин “полностью стереохимически определенный АСО”, применяемый в данном описании,

означает последовательность АСО, имеющую определенный хиральный центр (R_p или S_p) в каждой межнуклеозидной связи в АСО. Термин “частично стереохимически определенный АСО”, применяемый в данном описании, означает последовательность АСО, имеющую определенный хиральный центр (R_p или S_p) в по меньшей мере одной межнуклеозидной связи, но не во всех из межнуклеозидных связей АСО. Таким образом, частично стереохимически определенный АСО может включать связи, являющиеся ахиральными или стереохимически неопределенными, в дополнение к по меньшей мере одной стереохимически определенной связи.

10 [76] В некоторых вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, включающими одну или несколько конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной стереохимической конфигурации. В некоторых вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует по меньшей мере в 65 %, 70 %, 80 %, 90 % или 99 % молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов генерируют с применением способов синтеза, известных специалистам в данной области, таким как, например, способы, описанные в публикациях Oka et al., *JACS* (2003) 125: 8307, Wan et al., *Nuc. Acid. Res.* (2014) 42: 13456 и патентной публикации PCT WO 2017/015555.

20 [77] Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи описанных авторами модифицированных олигонуклеотидов могут быть стереохимически случайными или находиться в конкретной стереохимической конфигурации.

С. Конъюгаты антисмысловых олигонуклеотидов

25 [78] Настоящее изобретение также обеспечивает конъюгаты антисмысловых олигонуклеотидов (конъюгаты АСО), включающие один или несколько описанных авторами АСО. Термин “конъюгат АСО” в контексте данного описания означает олигомерное соединение, включающее антисмысловой олигонуклеотид, ковалентно связанный с одним или несколькими нуклеотидными компонентами (компонентами конъюгата). Конъюгирование олигонуклеотида с одним или несколькими компонентами конъюгата позволяет улучшить фармакологические или фармакокинетические свойства АСО. Например, компонент конъюгата может влиять на активность, клеточное распределение, клеточный захват, связывание, поглощение,

распределение в тканях, клеточное распределение, заряд, клиренс, биодоступность, обмен веществ, выведение, проницаемость и/или стойкость АСО. В частности, компонент конъюгата может способствовать нацеливанию АСО на конкретный участок в центральной нервной системе. В некоторых вариантах осуществления описываемого авторами АСО компонентом конъюгата может быть углевод, пептид (например, лиганд рецептора клеточной поверхности) и/или липид (например, фосфолипид).

[79] В патентных публикациях РСТ WO 1993/07883 и WO 2013/033230 представлены подходящие компоненты конъюгата для применения с АСО согласно настоящему изобретению. Некоторые группы конъюгатов и компоненты конъюгатов были описаны ранее, например, в указанных далее источниках: тиоэфирный компонент, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., *Ann. NY. Acad. Sci.* (1992) 660: 306 - 309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1993) 3: 2765 - 70), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или триэтил-аммоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.* (1995) 36: 3651 - 4; Shea et al., *Nucl. Acids Res.* (1990) 18: 3777 - 83), полиаминная или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides* (1995) 14:969-73) или адамантануксусная кислота, токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids* (2015) 4:e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy* (2008) 16: 734 - 40), или N-ацетилгалактозаминный компонент (см., например, патентные публикации РСТ WO 2014/076196, WO 2014/207232, и WO 2014/179620).

[80] В некоторых вариантах осуществления конъюгирование АСО согласно настоящему изобретению с липофильным компонентом может увеличивать доставку АСО в клетки центральной нервной системы. Термин “липофильный компонент” в данном описании в широком смысле относится к любому соединению или химическому компоненту, обладающему аффинностью к липидам. Липофильный компонент в целом может включать насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, которая может быть циклической или ациклической. Углеводородная цепь может включать разные заместители и/или один или несколько гетероатомов, таких как атом кислорода или азота. В некоторых вариантах осуществления липофильный компонент представляет собой алифатическое, циклическое, алициклическое, полициклическое, ароматическое или полиалициклическое соединение. В некоторых вариантах

осуществления липофильным компонентом является стероид (например, стерин). К стероидам относятся, помимо прочих, желчные кислоты (например, холевая кислота, дезоксихолевая кислота и дегидрохолевая кислота), кортизон, дигоксигенин, тестостерон, холестерин и катионные стероиды, такие как кортизон.

[81] Некоторые липофильные группы конъюгатов и компоненты конъюгатов были описаны ранее, например, в указанных далее источниках: холестеринный компонент (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1989) 86: 6553 - 6), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994) 4: 1053 - 60), тиохолестеринный компонент (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.* (1992) 20: 533 - 8), алифатическая цепь, например, додекан-диольный или ундецильный остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.* (1991) 10: 1111 - 8; Kabanov et al., *FEBS Lett.* (1990) 259: 327 - 30; Svinarchuk et al., *Biochimie* (1993) 75: 49 - 54), пальмитильный компонент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta* (1995) 1264: 229 - 37) или октадециламиновый или гексиламино-5-карбонил-оксихолестеринный компонент (Crooke et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* (1996) 277: 923 - 37).

D. Типичные соединения антисмысловых олигонуклеотидов

[82] В данном описании применяются некоторые аббревиатуры, описывающие модификации каждой из описанных авторами нуклеотидных и межнуклеозидных связей АСО, которые являются модифицированными олигонуклеотидами. Применяются следующие аббревиатуры: А обозначает адениновое нуклеотидное основание; G обозначает гуаниновое нуклеотидное основание; T обозначает тиминное нуклеотидное основание; mC обозначает 5-метилцитозинное нуклеотидное основание; e обозначает 2'-МОЭ-модифицированный сахар; d обозначает сахар 2'-дезоксирибозу; l обозначает закрытую нуклеиновую кислоту; b обозначает мостиковую нуклеиновую кислоту; o обозначает фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и s обозначает фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

[83] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению являются гэмперами. Термин "гэмпер," применяемый в данном описании, означает олигонуклеотид, включающий или состоящий из внутреннего участка, расположенного между двумя внешними участками, причем сахарные компоненты нуклеозидов, которые включают внутренний

участок, являются химически отличными от сахарных компонентов нуклеозидов, включающих внешний участок. Термин “гэп” означает внутренний участок олигонуклеотида, а термин “крыло” относится к внешним участкам. Гэпмер имеет 5'-крыло, гэп и 3'-крыло. Три участка образуют сплошную последовательность. Сахарные компоненты каждого из нуклеозидов крыльев отличаются по меньшей мере от некоторых из сахарных компонентов нуклеозидов гэпа. Если не указано иного, нуклеозиды гэп-участка АСО согласно настоящему изобретению полностью состоят из 2'-дезоксирибоксильных нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления гэпмер может включать одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей и/или модифицированных нуклеотидных оснований, которые не обязательно соответствуют гэпмерному паттерну модификаций сахаров.

[84] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды согласно настоящему изобретению являются гэпмерами, включающими модификации МОЭ, МНК, ЗНК или ДНК или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления гэпмеры включают модифицированные сахарные компоненты МОЭ, ДНК и МНК, МОЭ, ДНК и ЗНК или МНК, ДНК и ЗНК. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между олигонуклеозидами являются фосфодиэфирными или фосфоротиоатными межнуклеозидными связями или их комбинациями.

[85] Длину состоящих из трех гэпмеров участков обозначают следующим образом: [# нуклеозидов в 5'-крыле]–[количество нуклеозидов в гэпе]–[количество нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, гэпмер 4-10-4 включает 4 связанных нуклеозида в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе.

[86] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэпмером 3-10-3 ЗНК. Гэпмеры 3-10-3 ЗНК имеют длину 16 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый из сегментов 5'- и 3'-крыла включает три ЗНК-нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления все цитозиновые нуклеотидные основания по всему гэпмеру 3-10-3 ЗНК являются 5-метилцитозинами. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

[87] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэпмером 3-11-3 ЗНК. Гэпмеры 3-11-3 ЗНК имеют длину

17 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэта включает 11 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый из сегментов 5'- и 3'-крыла включает три нуклеозида ЗНК. В некоторых вариантах осуществления все цитозиновые нуклеотидные основания по всему гэтамеру 3-11-3 ЗНК являются 5-метилцитозинами. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфотиоатными межнуклеозидными связями.

[88] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэтамером 4-10-4 МОЭ. гэтамеры 4-10-4 имеют длину 18 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэта включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый из сегментов 5'- и 3'-крыла включает четыре нуклеозида 2'-МОЭ. В некоторых вариантах осуществления цитозиновые нуклеотидные основания по всему гэтамеру 4-10-4 МОЭ являются 5-метилцитозинами. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфотиоатными межнуклеозидными связями.

[89] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэтамером 5-10-5 МОЭ. гэтамеры 5-10-5 имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэта включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, с фланкирующими сегментами крыльев на 5'- и 3'-концах, которые включают пять 2'-МОЭ нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления цитозиновые нуклеотидные основания по всему гэтамеру 5-10-5 МОЭ являются 5-метилцитозинами. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфотиоатными межнуклеозидными связями.

[90] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэтамером 3LNA-2МОЭ-10DNA-2МОЭ-3LNA, причем каждый из нуклеозидов в позициях 1, 2, 3, 18, 19 и 20 олигонуклеотида включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов в позициях 4, 5, 16 и 17 олигонуклеотида включает модификацию 2'-МОЭ, и каждый из нуклеозидов в позициях 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в

позициях 2 и 3, 4 и 5 и 16 и 17 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления каждое цитозиновое нуклеотидное основание является 5-метилцитозином.

[91] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэнмером 2BNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2BNA, причем каждый из нуклеозидов в позициях 1, 2, 19 и 20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов в позициях 3, 4, 5, 16, 17 и 18 включает модификацию 2'-МОЭ, и каждый из нуклеозидов в позициях 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 4 и 5 и 16 и 17 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления каждое цитозиновое нуклеотидное основание является 5-метилцитозином.

[92] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гэнмером 3BNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3BNA, причем каждый из нуклеозидов в позициях 1, 2, 3, 18, 19 и 20 олигонуклеотида включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов в позициях 4, 5, 16 и 17 олигонуклеотида включает модификацию 2'-МОЭ, и каждый из нуклеозидов в

позициях 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеозидные связи являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 4 и 5 и 16 и 17 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления каждое цитозиновое нуклеотидное основание является 5-метилцитозином.

[93] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является гепмером 2LNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2LNA, причем каждый из нуклеозидов в позициях 1, 2, 19, и 20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов в позициях 3, 4, 5, 16, 17 и 18 включает модификацию 2'-МОЭ, и каждый из нуклеозидов в позициях 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 4 и 5 и 16 и 17 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидные связи между нуклеозидами в позициях 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах осуществления остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых

вариантах осуществления каждое цитозиновое нуклеотидное основание является 5-метилцитозином.

[94] В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает АСО, перечисленные в следующей таблице и подробно описываемые ниже.

Таблица В. Типичные АСО

Немодифицированная последовательность АСО	Номер соединения гэпмера 2BNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2BNA	Номер соединения гэпмера 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA
GCAGTTCTATCCCACATC (SEQ ID NO: 4)	01608 (SEQ ID NO: 18)	01618 (SEQ ID NO: 32)
AATAGCATCCTTCCACACCA (SEQ ID NO: 5)	01613 (SEQ ID NO: 19)	01623 (SEQ ID NO: 33)
ATCACSTTCAAACCCSTTTC (SEQ ID NO: 6)	01615 (SEQ ID NO: 20)	01625 (SEQ ID NO: 34)
CCGGTGCCATTACTCCSTTT (SEQ ID NO: 7)	01609 (SEQ ID NO: 21)	01619 (SEQ ID NO: 35)
TTGCAGATAAACCATCCCAC (SEQ ID NO: 8)	01611 (SEQ ID NO: 22)	01621 (SEQ ID NO: 36)
AGTGCCAGACCSTTTCATTA (SEQ ID NO: 9)	01614 (SEQ ID NO: 23)	01624 (SEQ ID NO: 37)
CCAAGTGCCAGACCSTTTC (SEQ ID NO: 10)	01610 (SEQ ID NO: 24)	01620 (SEQ ID NO: 38)
GCAGATAAACCATCCCACSTT (SEQ ID NO: 11)	01612 (SEQ ID NO: 25)	01622 (SEQ ID NO: 39)
GAAC TGATGCCTCTACCTCC (SEQ ID NO: 12)	01790 (SEQ ID NO: 27)	01823 (SEQ ID NO: 41)
ACTGAAC TGATGCCTCTACC (SEQ ID NO: 13)	01791 (SEQ ID NO: 28)	01824 (SEQ ID NO: 42)
TACATGGCCAGAAACCACTT (SEQ ID NO: 14)	01792 (SEQ ID NO: 29)	01825 (SEQ ID NO: 43)
AAGCCAAGCCCAACACTAA (SEQ ID NO: 15)	01793 (SEQ ID NO: 30)	01826 (SEQ ID NO: 44)
TCCAAAGGAGCACCAACCAA (SEQ ID NO: 16)	01789 (SEQ ID NO: 31)	01822 (SEQ ID NO: 45)
CGGTGCCATTACTCCSTTTC (SEQ ID NO: 17)	01616 (SEQ ID NO: 26)	01626 (SEQ ID NO: 40)

D.1. Типичные соединения гэпмеров МНК/МОЭ

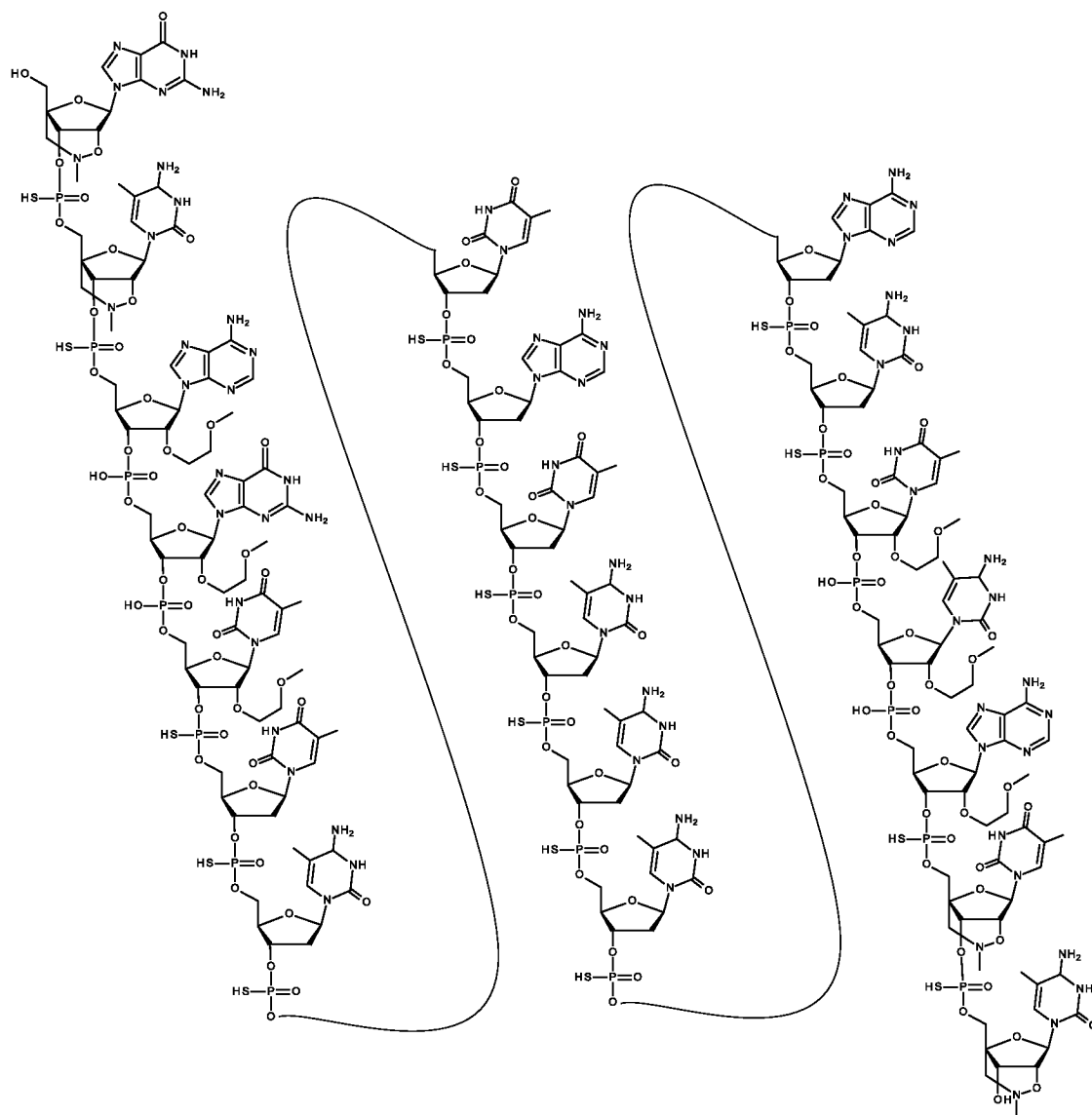
[95] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является соединением гэпмера МНК/МОЭ, например, описанным ниже соединением.

[96] Соединение АПНЦ_АСО_01608 характеризуется как гэпмер 2BNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', GCAGTTCTATCCCACATC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 4), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию

МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[97] Соединение АПНЦ_АСО_01608 характеризуется следующими химическими обозначениями: Gbs mCbs Aeo Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads mCds Teo mCeo Aes Tbs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 18), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тиминном, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[98] Соединение АПНЦ_АСО_01608 характеризуется следующей химической структурой (VI):



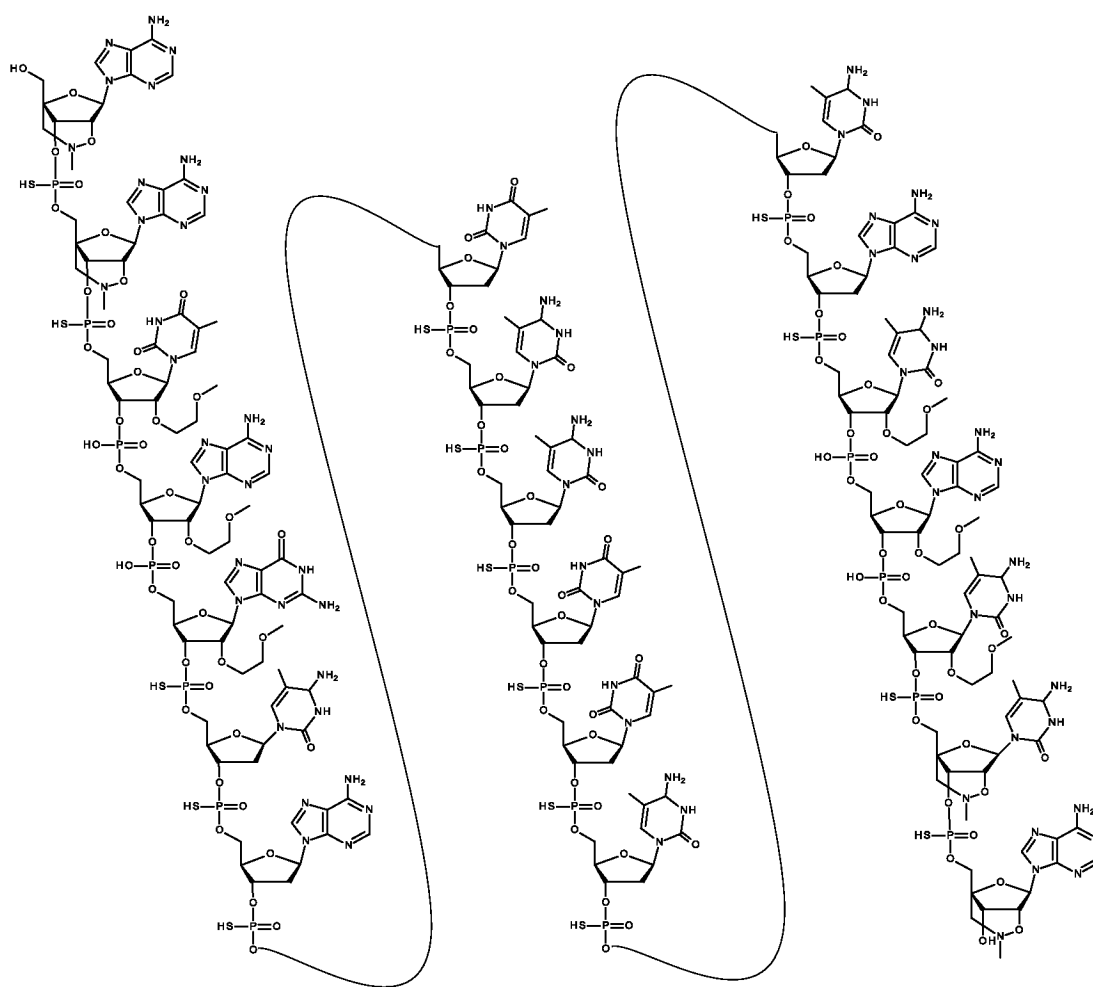
(VI)

[99] Соединение АПНЦ_АСО_01613 характеризуется как гэпмер 2ВНА-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2ВНА, имеющий последовательность, от 5' до 3', ААТАGСАТCСТТССАCАССА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 5), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[100] Соединение АПНЦ_АСО_01613 характеризуется следующими химическими обозначениями: Abs Abs Teo Aeo Ges mCds Ads Tds mCds mCds

Tds Tds mCds mCds Ads mCeo Aeo mCes mCbs Ab (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 19), причем А является нуклеотидным основанием аденином, мС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

10 [101]Соединение АПНЦ_АСО_01613 характеризуется следующей химической структурой (VII):



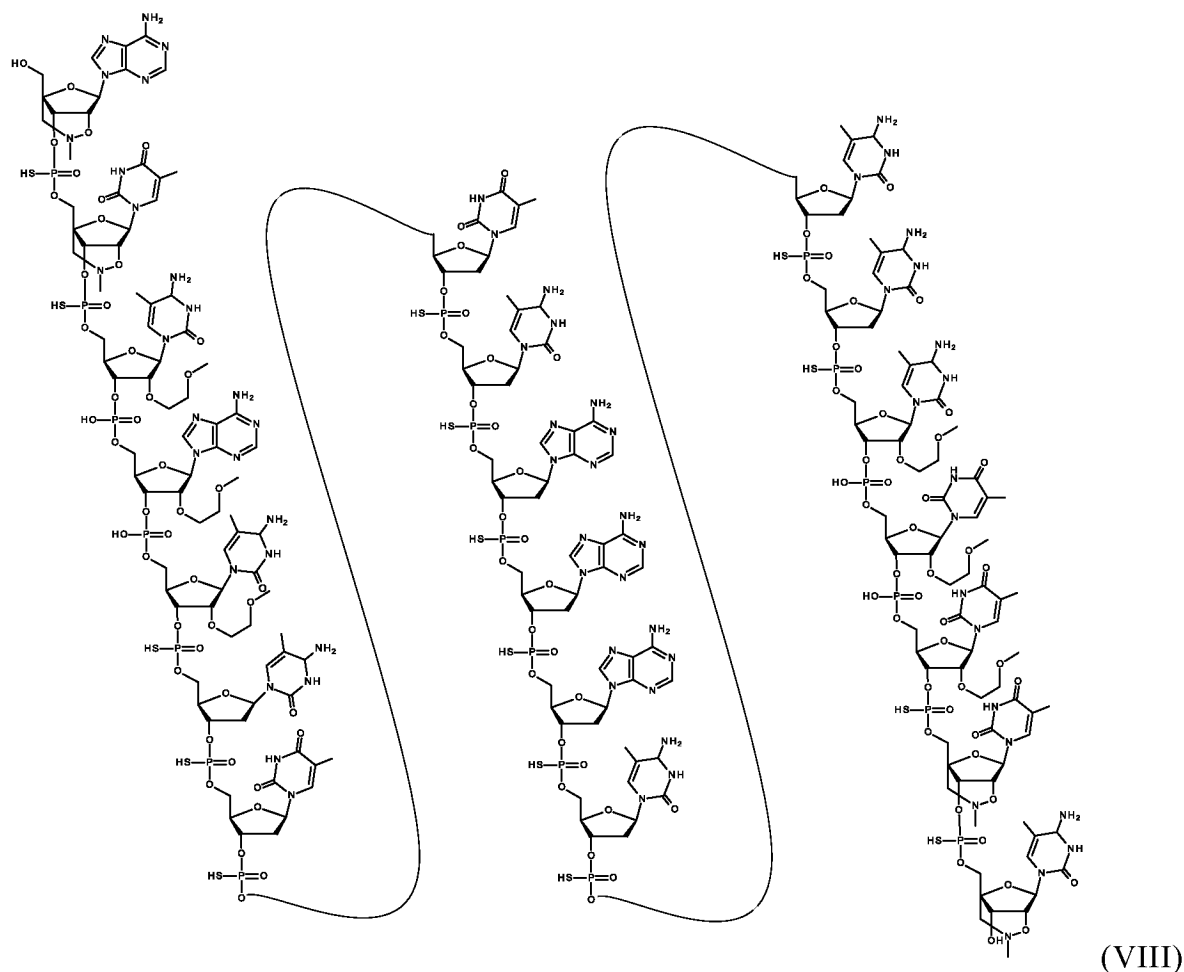
(VII)

15 [102]Соединение АПНЦ_АСО_01615 характеризуется как гэтмер 2BNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', АТСАССТТCAAАССССТТТС (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 6), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ,

каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

5 [103]Соединение АПНЦ_АСО_01615 характеризуется следующими химическими обозначениями: Abs Tbs mCeo Aeо mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 20), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является 10 фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

15 [104]Соединение АПНЦ_АСО_01615 характеризуется следующей химической структурой (VIII):

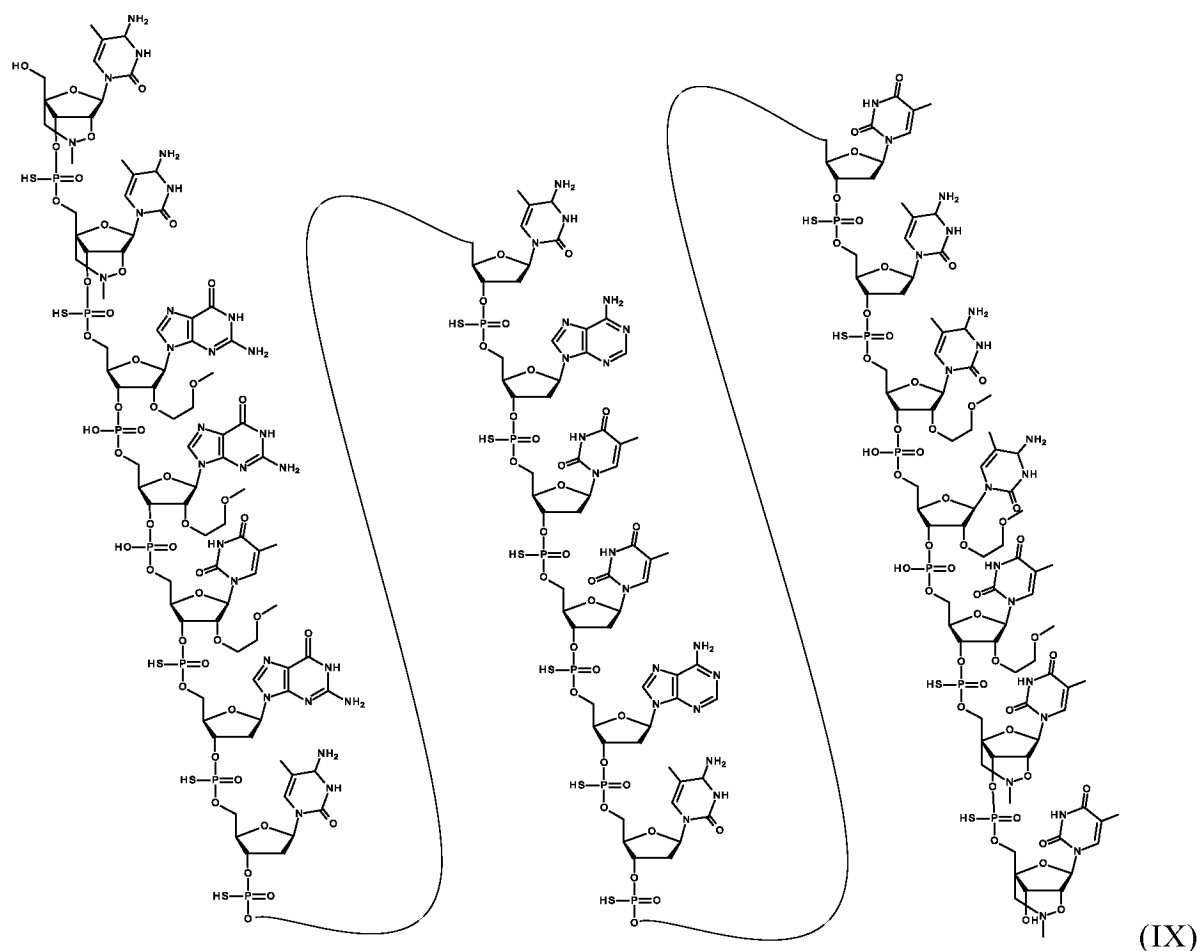


[105] Соединение АПНЦ_АСО_01609 характеризуется как гэпмер 2ВНА-3МОЕ-10ДНА-3МОЕ-2ВНА, имеющий последовательность, от 5' до 3', CCGGTGCCАТТАСТСССТТТ (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 7), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[106] Соединение АПНЦ_АСО_01609 характеризуется следующими химическими обозначениями: mCbs mCbs Geo Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds mCeo mCeo Tes Tbs Tb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 21), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным

основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

5 [107]Соединение АПНЦ_АСО_01609 характеризуется следующей химической структурой (IX):

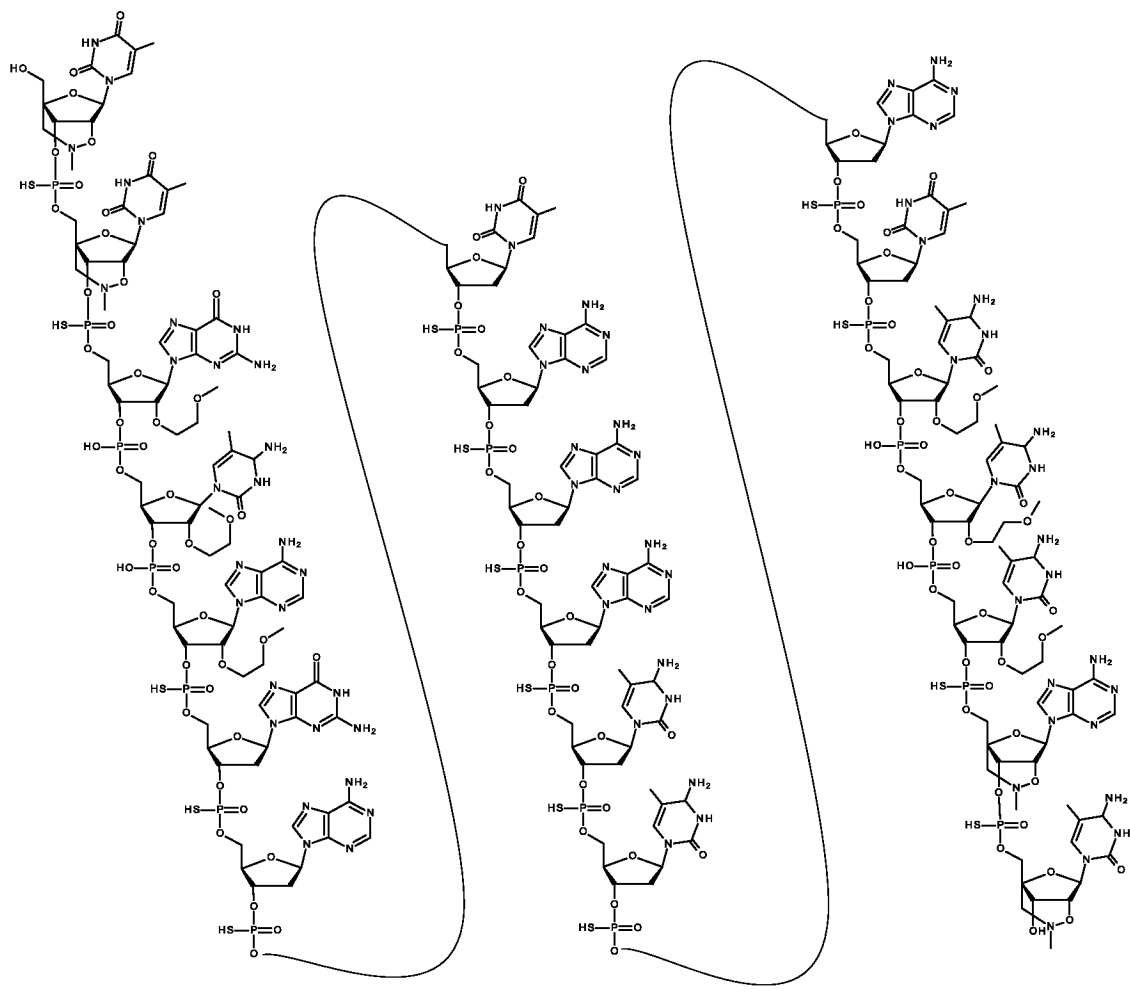


(IX)

[108]Соединение АПНЦ_АСО_01611 характеризуется как гэпмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3',
 10 TTGCAGATAAACCCATCCSAC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 8), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.
 15

[109]Соединение АПНЦ_АСО_01611 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tbs Tbs Geo mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCeo mCeo mCes Abs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 22), причем А является нуклеотидным основанием аденином, мС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

[110]Соединение АПНЦ_АСО_01611 характеризуется следующей химической структурой (X):

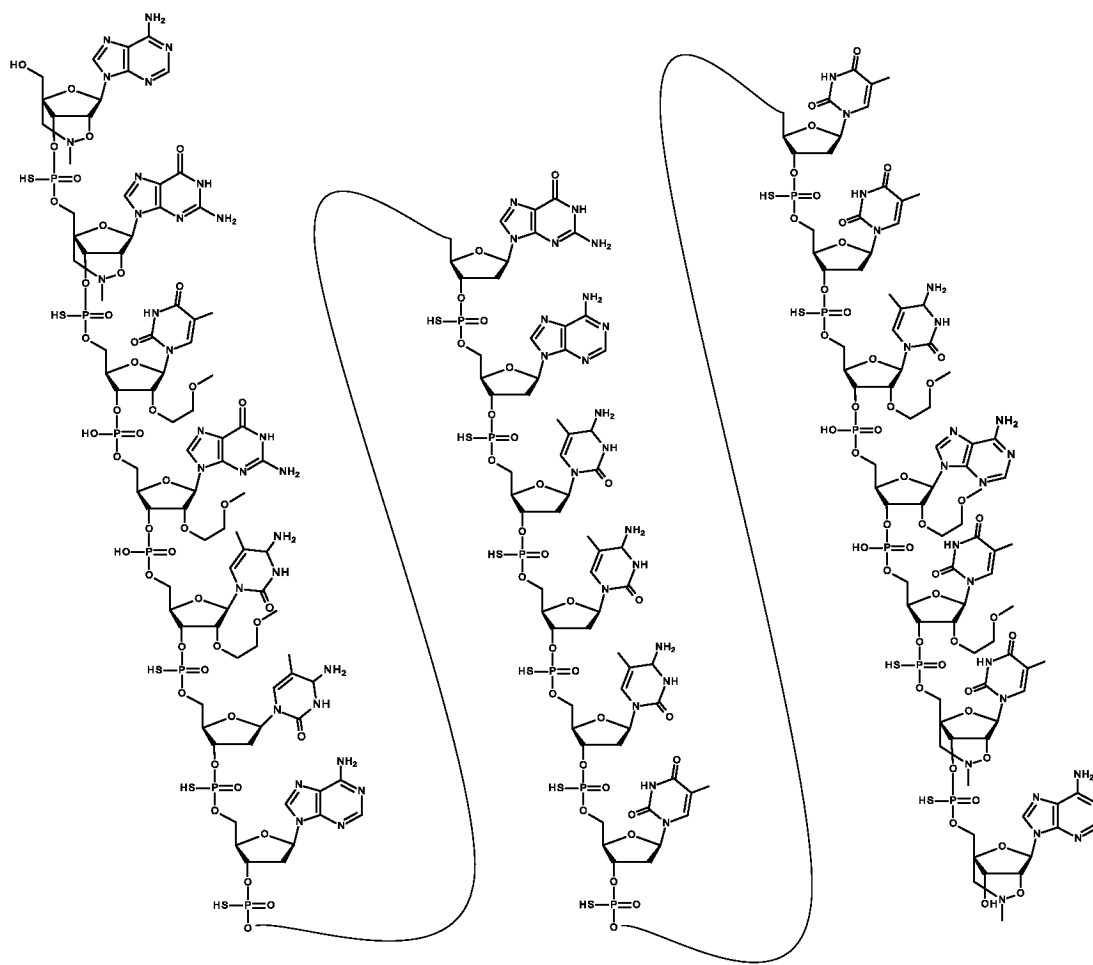


[111]Соединение АПНЦ_АСО_01614 характеризуется как гэпмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', AGTGCCAGACCSTTTCATTA (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID

NO: 9), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[112]Соединение АПНЦ_АСО_01614 характеризуется следующими химическими обозначениями: Abs Gbs Teo Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds Tds mCeo Aeо Tes Tbs Ab (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 23), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тиминном, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-деоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[113]Соединение АПНЦ_АСО_01614 характеризуется следующей химической структурой (XI):



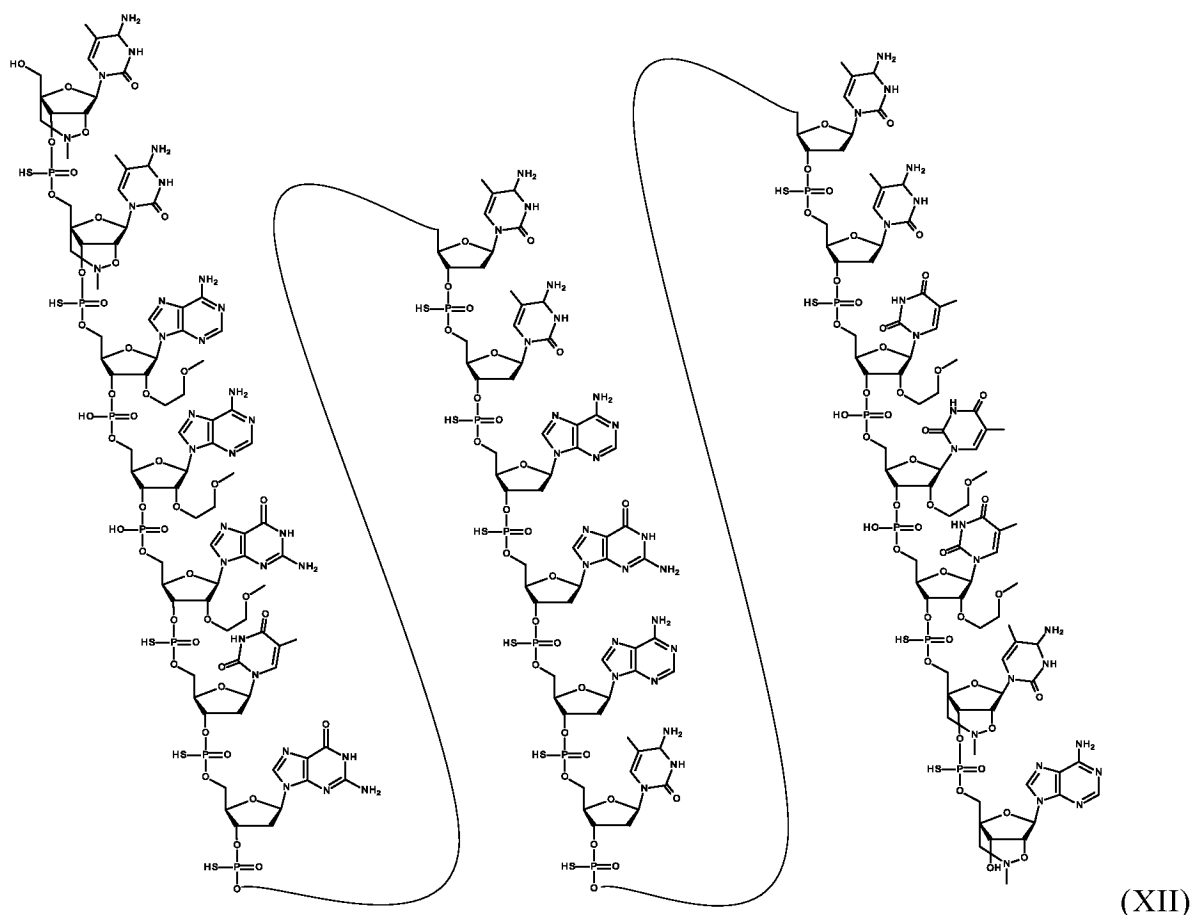
(XI)

[114] Соединение АПНЦ_АСО_01610 характеризуется как гэпмер 2ВНА-3МОЕ-10ДНА-3МОЕ-2ВНА, имеющий последовательность, от 5' до 3', ССААГТГССАГАССТТТСА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 10), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[115] Соединение АПНЦ_АСО_01610 характеризуется следующими химическими обозначениями: mCbs mCbs Aeo Aeo Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Teo Teo Tes mCbs Ab (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 24), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным

основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

5 [116]Соединение АПНЦ_АСО_01610 характеризуется следующей химической структурой (XII):

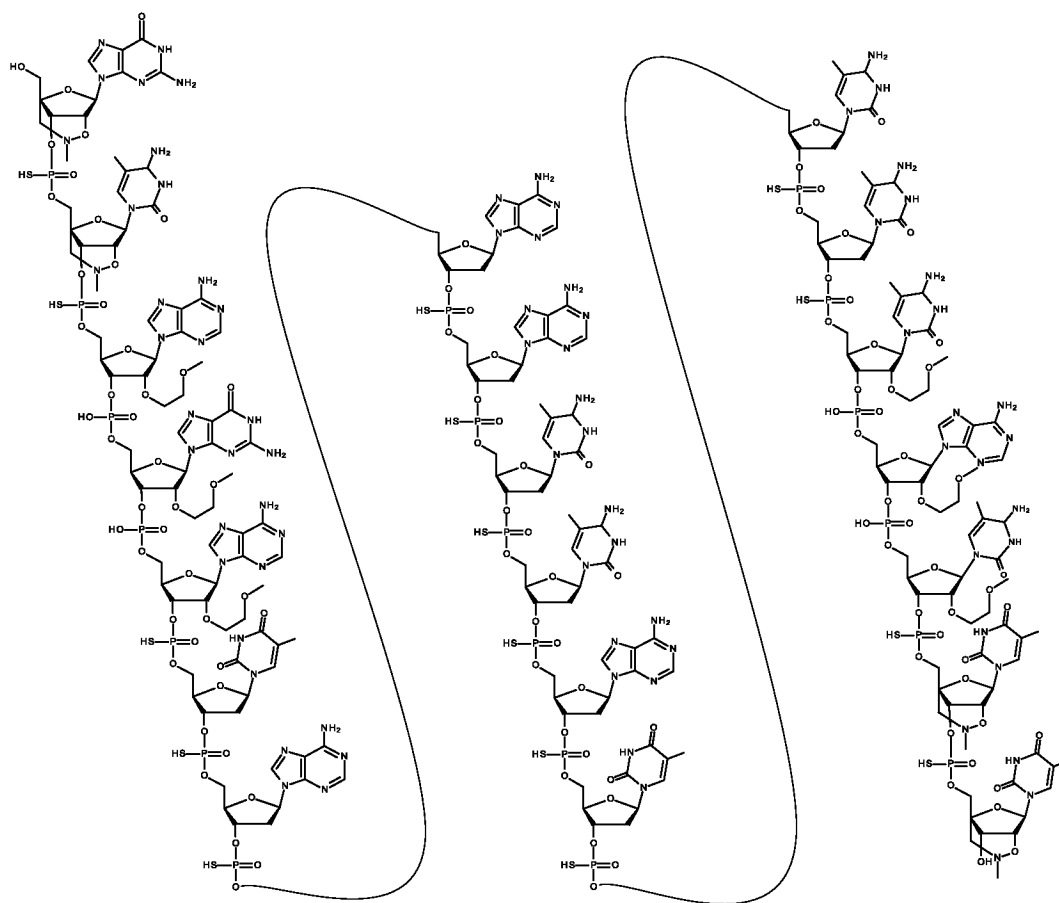


(XII)

[117]Соединение АПНЦ_АСО_01612 характеризуется как гэтмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3',
 10 GCAGATAAACCCATCCCACTT (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 11), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[118]Соединение АПНЦ_АСО_01612 характеризуется следующими химическими обозначениями: Gbs mCbs Aeо Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds mCds mCeо Aeо mCes Tbs Tb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 25), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

[119]Соединение АПНЦ_АСО_01612 характеризуется следующей химической структурой (XIII):



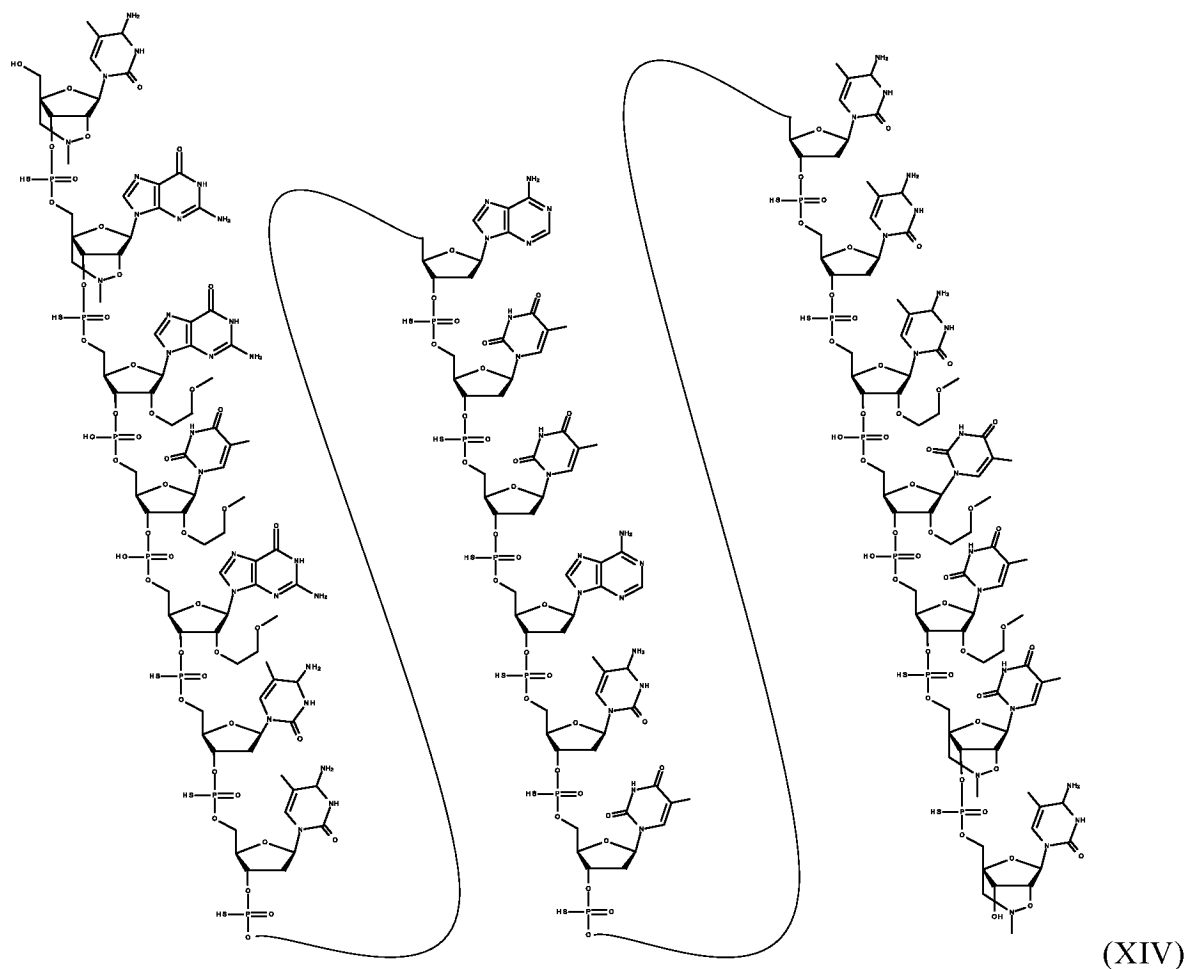
(XIII)

[120]Соединение АПНЦ_АСО_01616 характеризуется как гэпмер 2ВNA-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2ВNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', CGGTGCCАТТАСТССТТТС (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 17), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ,

каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

5 [121]Соединение АПНЦ_АСО_01616 характеризуется следующими химическими обозначениями: mCbs Gbs Geo Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 26), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тиминном, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является 10 фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

15 [122]Соединение АПНЦ_АСО_01616 характеризуется следующей химической структурой (XIV):

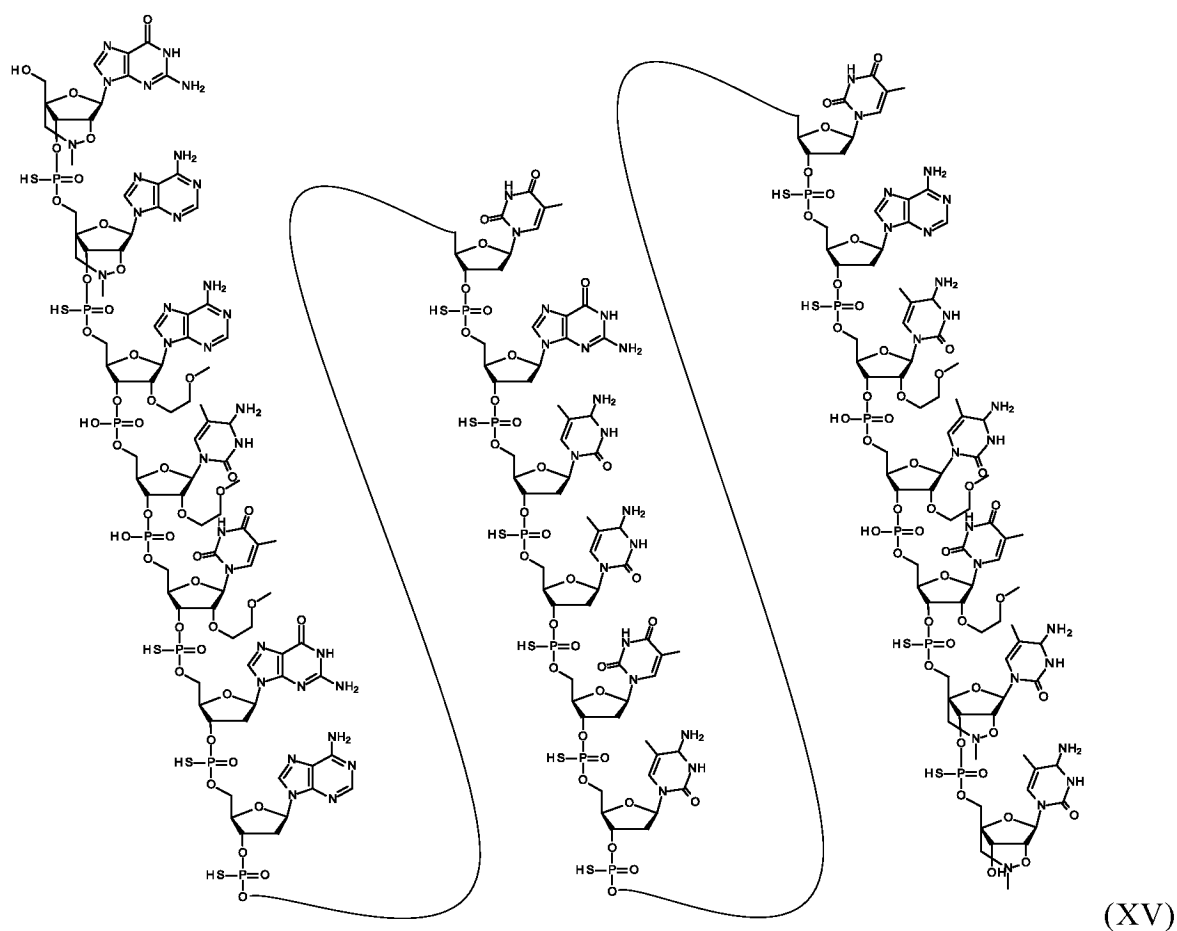


[123]Соединение АПНЦ_АСО_01790 характеризуется как гэпмер 2ВНА-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2ВНА, имеющий последовательность, от 5' до 3', GAAC TGATGCCTCTACCTCC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 12), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодизфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[124]Соединение АПНЦ_АСО_01790 характеризуется следующими химическими обозначениями: Gbs Abs Aeo mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads mCeo mCeo Tes mCbs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 27), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным

основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

5 [125]Соединение АПНЦ_АСО_01790 характеризуется следующей химической структурой (XV):

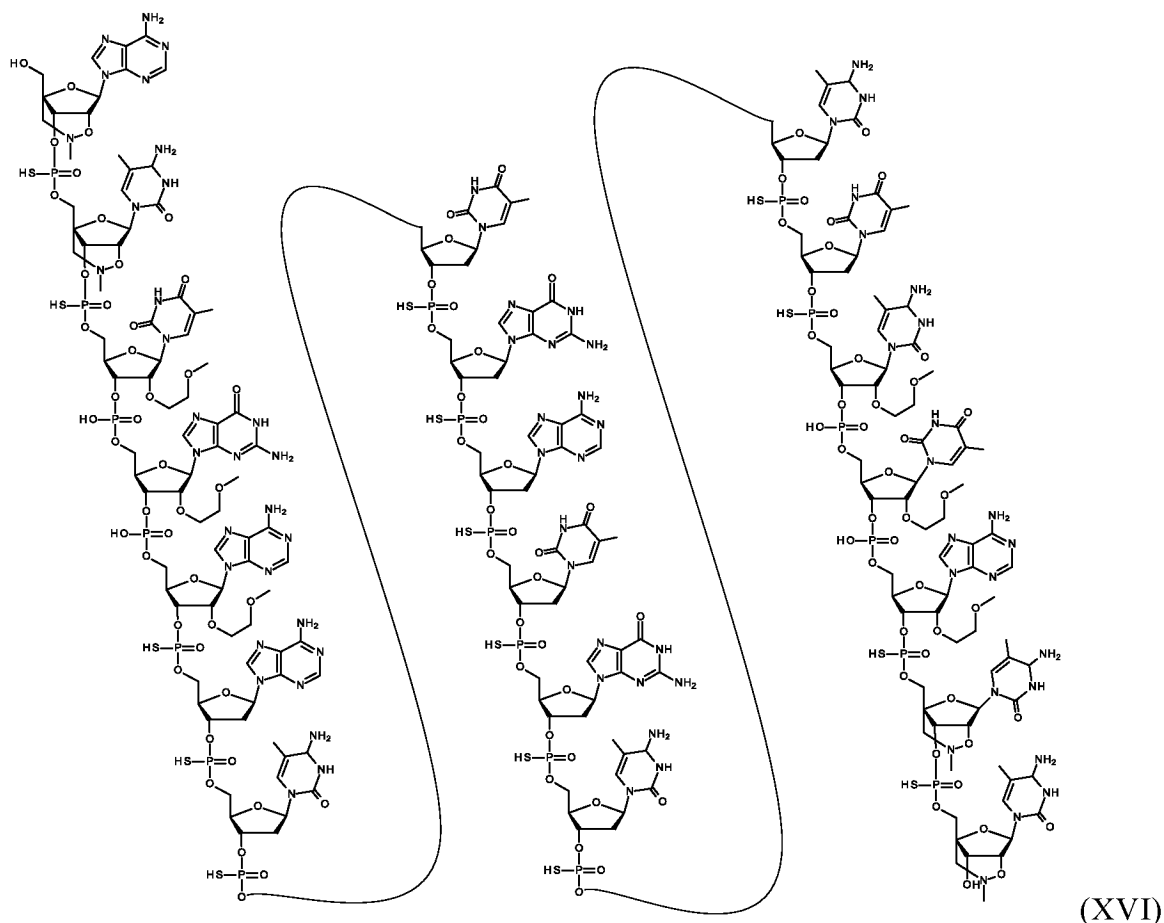


10 [126]Соединение АПНЦ_АСО_01791 характеризуется как гэпмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', АСТГААСТГАТГССТСТАСС (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 23), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

15

[127]Соединение АПНЦ_АСО_01791 характеризуется следующими химическими обозначениями: Abs mCbs Teo Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCeo Teo Aes mCbs mCb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 28), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[128]Соединение АПНЦ_АСО_01791 характеризуется следующей химической структурой (XVI):

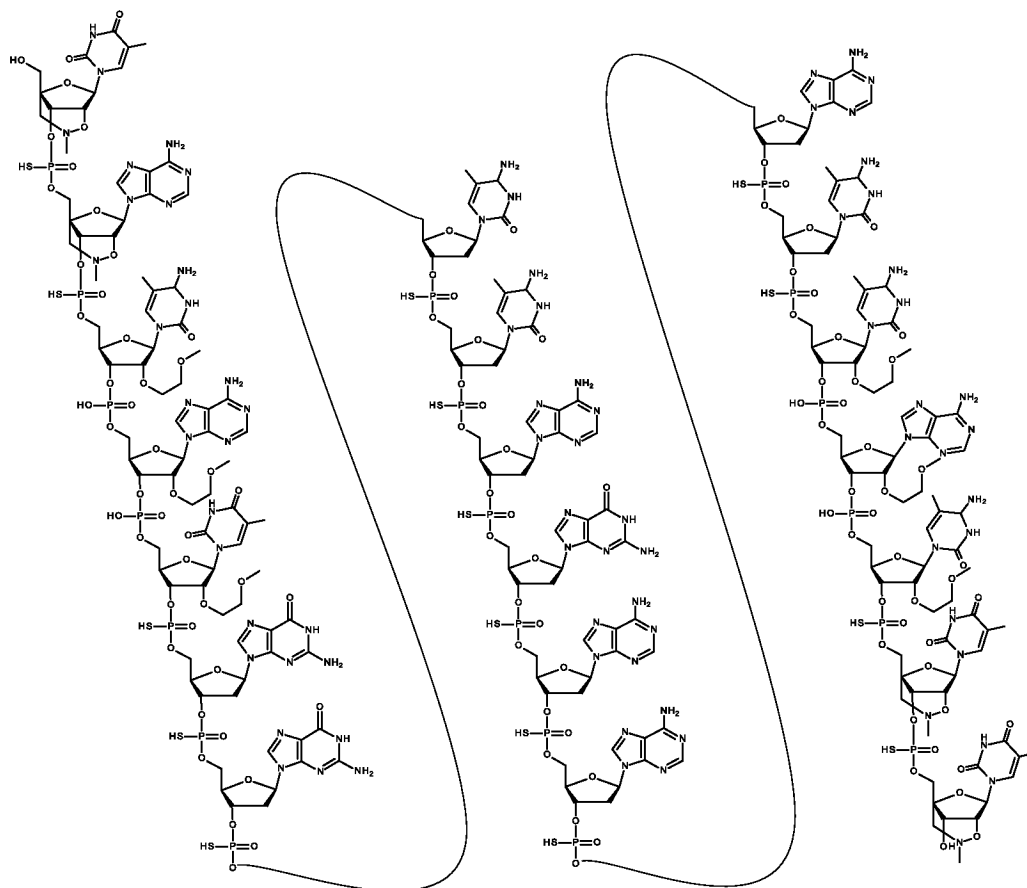


[129]Соединение АПНЦ_АСО_01792 характеризуется как гэпмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', TACATGGCCAGAAACCACTT (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 14), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ,

каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

5 [130]Соединение АПНЦ_АСО_01792 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tbs Abs mCeo Aeо Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds mCeo Aeо mCes Tbs Tb (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 29), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-деоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является 15 фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

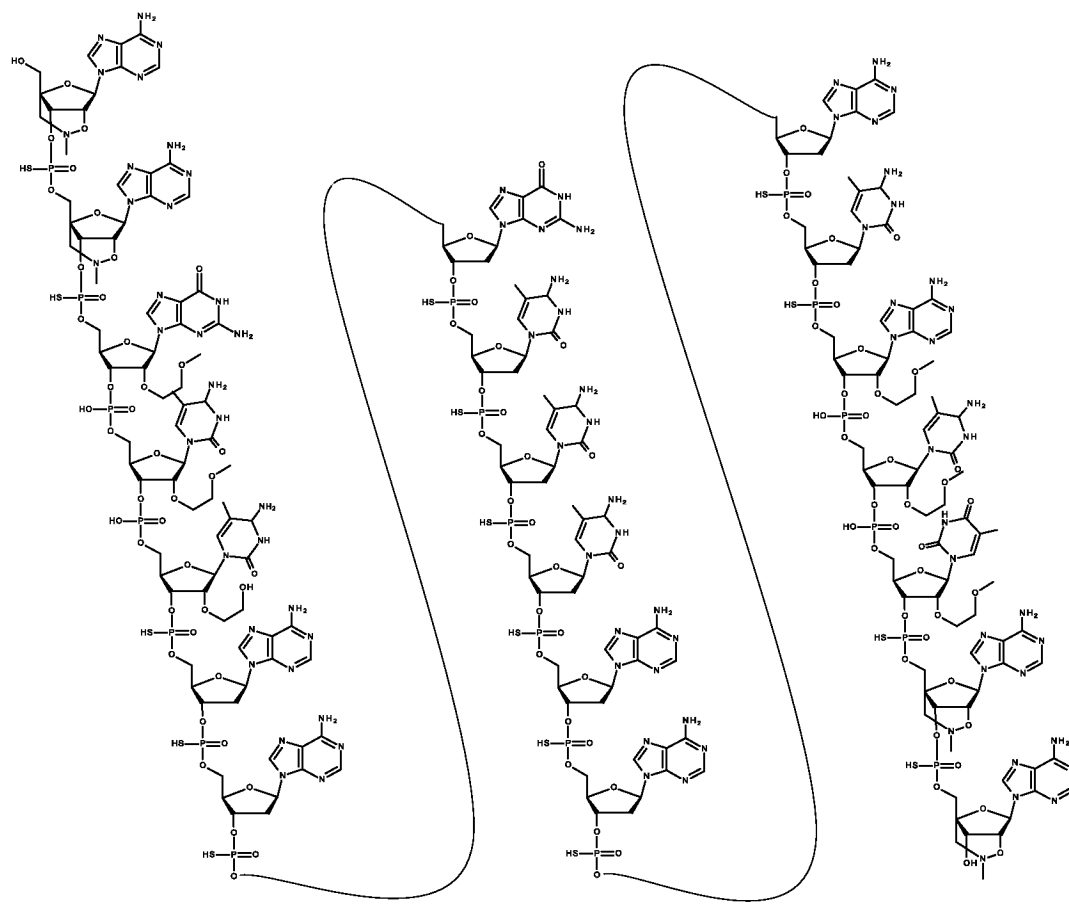
[131]Соединение АПНЦ_АСО_01792 характеризуется следующей химической структурой (XVII):



[132]Соединение АПНЦ_АСО_01793 характеризуется как гепмер 2BNA-3MOE-10DNA-3MOE-2BNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', AAGCCAAGCCCAAACASTAA (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 15), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[133]Соединение АПНЦ_АСО_01793 характеризуется следующими химическими обозначениями: Abs Abs Geo mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads mCds AeO mCeo Tes Abs Ab (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 30), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тиминном, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[134]Соединение АПНЦ_АСО_01793 характеризуется следующей химической структурой (XVIII):

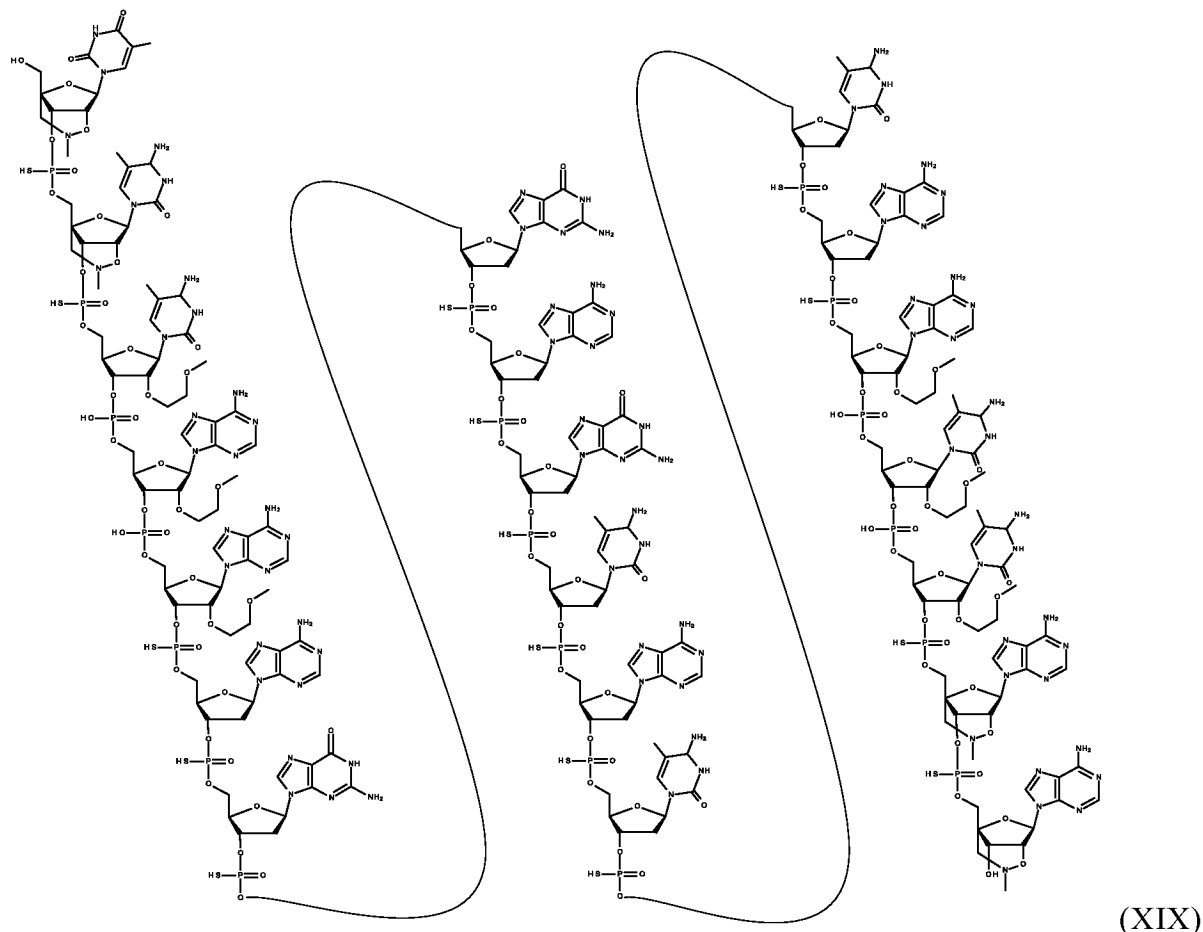


[135]Соединение АПНЦ_АСО_01789 характеризуется как гэпмер 2ВНА-3МОЕ-10DNA-3МОЕ-2ВНА, имеющий последовательность, от 5' до 3', ТССАААГГАГСАССААССАА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 16), причем каждый из нуклеозидов 1-2 и 19-20 включает модификацию МНК, каждый из нуклеозидов 3-5 и 16-18 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[136]Соединение АПНЦ_АСО_01789 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tbs mCbs mCeo Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds Ads mCds mCds Ads Aeo mCeo mCes Abs Ab (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 31), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d

является сахаром 2'-дезоксирибозой, b является мостиковой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

5 [137]Соединение АПНЦ_АСО_01789 характеризуется следующей химической структурой (XIX):



D.2. Типичные соединения гэпмеров ЗНК/МОЭ

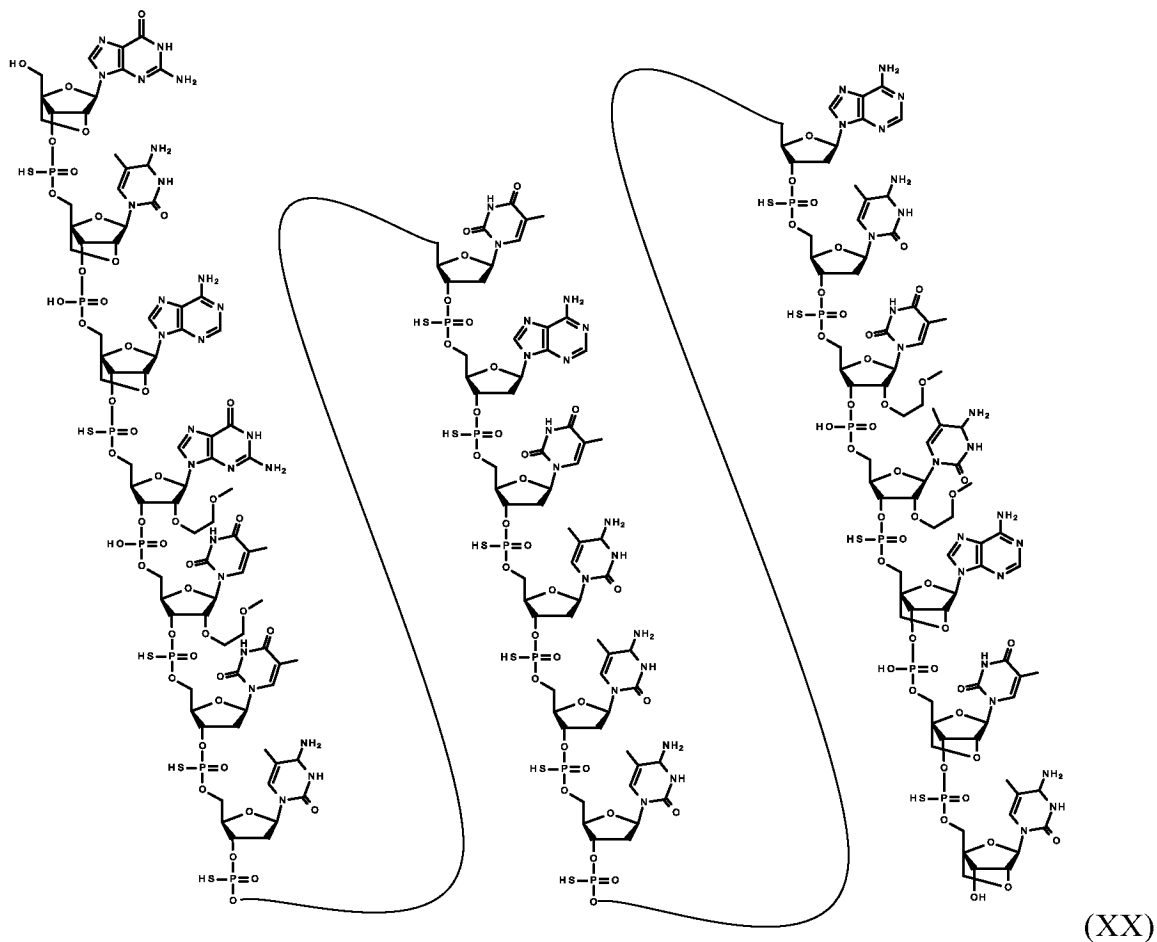
10 [138]В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению является соединением гэпмера ЗНК/МОЭ, например, описанным ниже соединением.

15 [139]Соединение АПНЦ_АСО_01618 характеризуется как гэпмер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA гэпмер, имеющий последовательность, от 5' до 3', GCAGTTCTATCCCACTCATC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 4), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными

межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[140]Соединение АПНЦ_АСО_01618 характеризуется следующими химическими обозначениями: Glс mClо Als Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads mCds Teo mCes Alo Tls mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 32), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

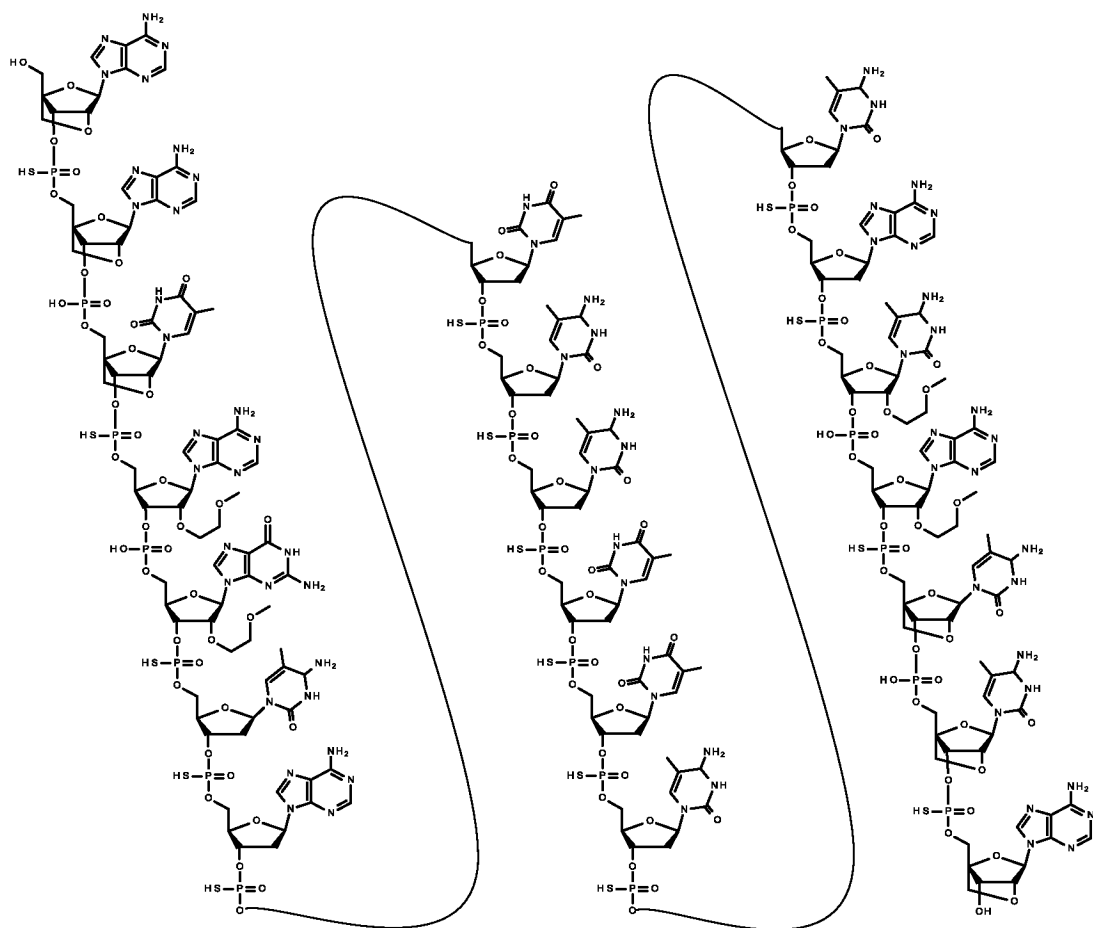
[141]Соединение АПНЦ_АСО_01618 характеризуется следующей химической структурой (XX):



[142]Соединение АПНЦ_АСО_01623 характеризуется как гэтамер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA гэтамер, имеющий последовательность, от 5' до 3', ААТАGСАТCСТТССАСАССА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 5), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[143]Соединение АПНЦ_АСО_01623 характеризуется следующими химическими обозначениями: Als Alo Tls Aeо Ges mCds Ads Tds mCds mCds Tds Tds mCds mCds Ads mCeо Aes mClo mCls Al (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 33), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнауклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнауклеозидной связью.

[144]Соединение АПНЦ_АСО_01623 характеризуется следующей химической структурой (XXI):



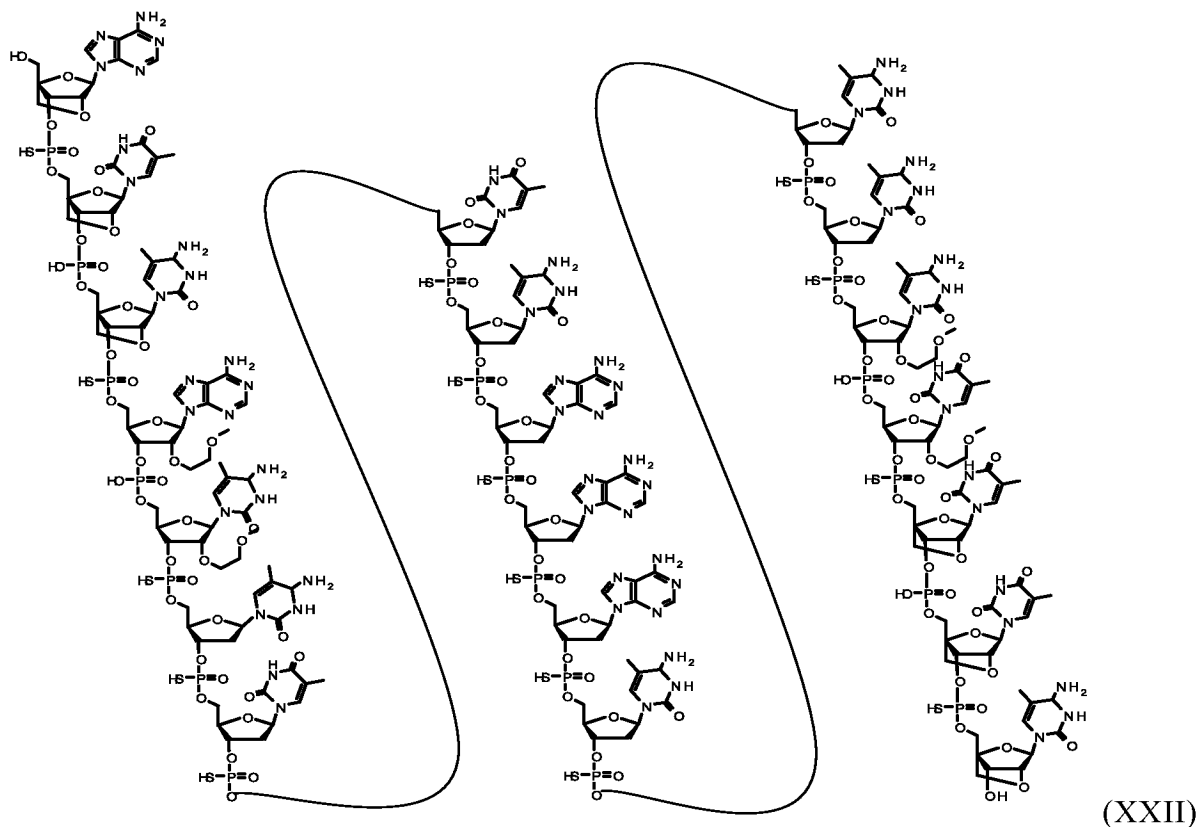
(XXI)

[145]Соединение АПНЦ_АСО_01625 характеризуется как гэтпер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', АТСАССТТCAAАССССТТТС (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 6), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнауклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнауклеозидными связями, другие межнауклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнауклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[146]Соединение АПНЦ_АСО_01625 характеризуется следующими химическими обозначениями: Als Tlo mClS Aeo mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 34), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным

основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

5 [147]Соединение АПНЦ_АСО_01625 характеризуется следующей химической структурой XXII):

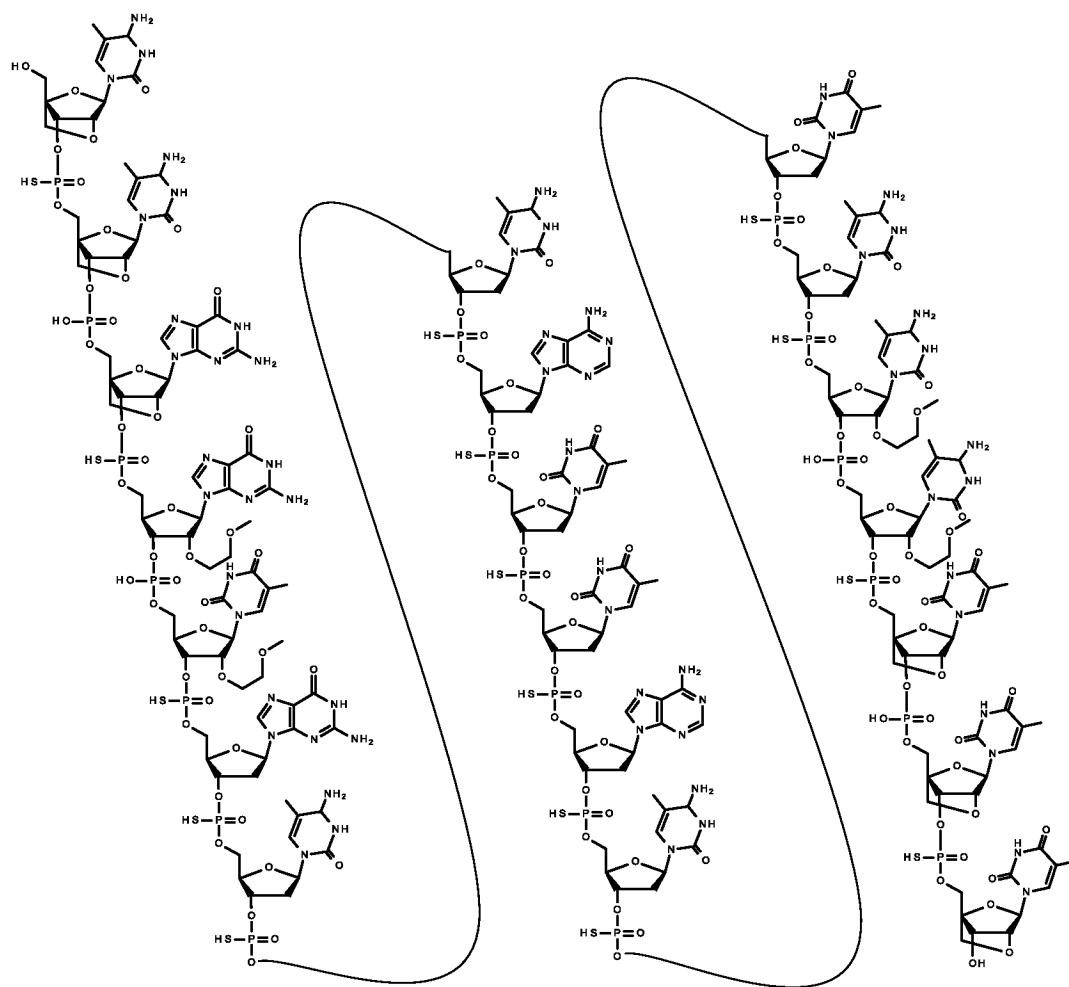


[148]Соединение АПНЦ_АСО_01619 характеризуется как а гэпмер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3',
 10 CCGGTGCCATTACTCCCTTT (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 7), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.
 15

[149]Соединение АПНЦ_АСО_01619 характеризуется следующими химическими обозначениями: mCIs mClo Gls Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds

Tds Ads mCds Tds mCds mCeo mCes Tlo Tls Tl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 35), причем А является нуклеотидным основанием аденином, мС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

10 [150]Соединение АПНЦ_АСО_01619 характеризуется следующей химической структурой (XXIII):



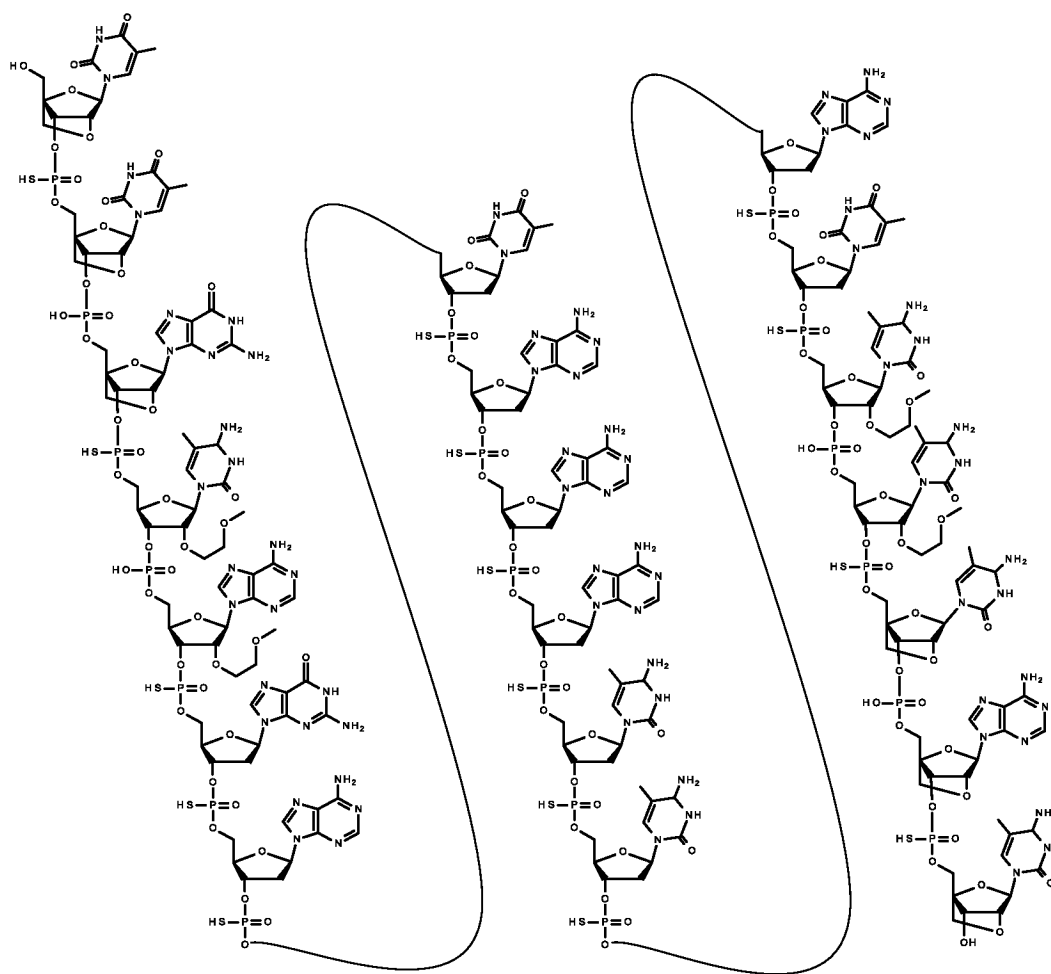
(XXIII)

15 [151]Соединение АПНЦ_АСО_01621 характеризуется как гэпмер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', TTGCAGATAAACCATCCAC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 8), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из

нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

5
 [152]Соединение АПНЦ_АСО_01621 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tls Tlo GlS mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCeo mCes mClo Als mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 36), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-деоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является 10
 15
 фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[153]Соединение АПНЦ_АСО_01621 характеризуется следующей химической структурой (XXIV):



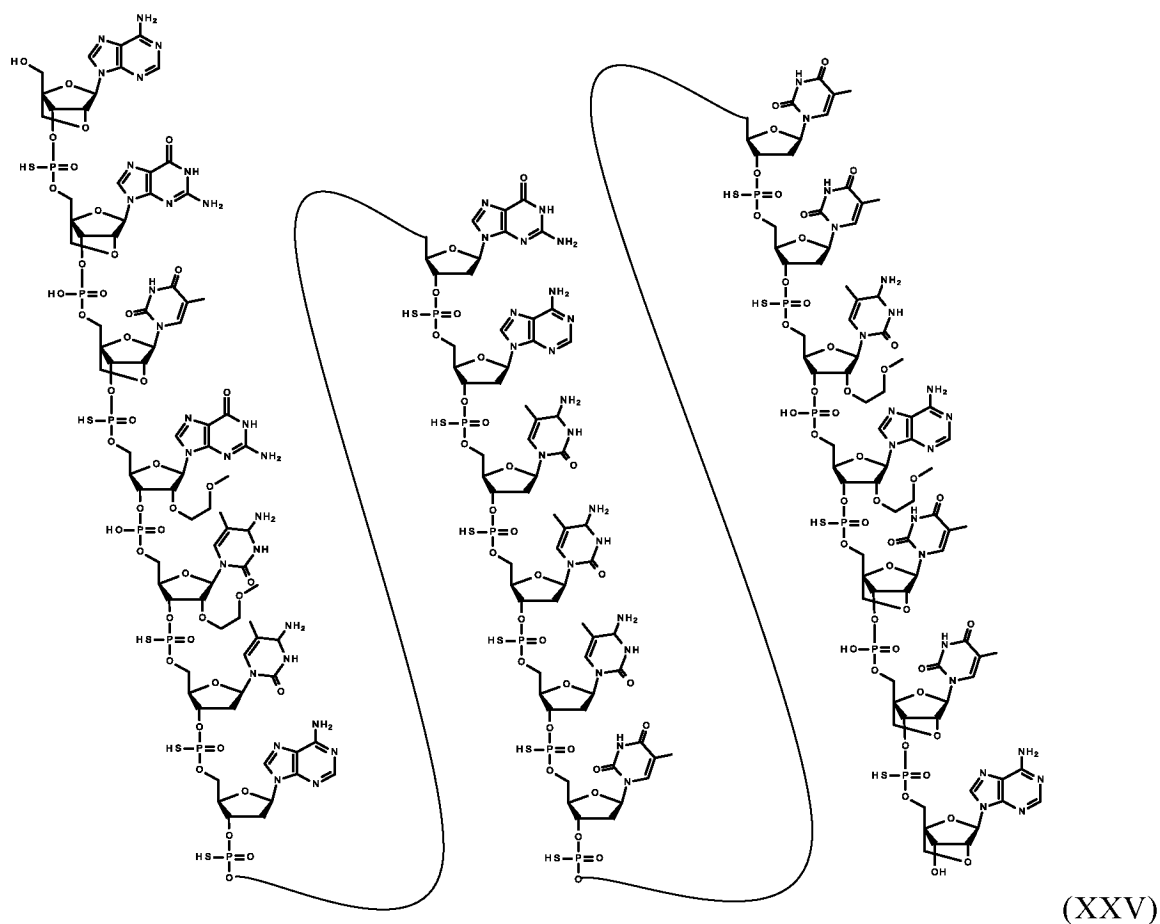
(XXIV)

[154]Соединение АПНЦ_АСО_01624 характеризуется как гэтпмер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3' AGTGCCAGACCSTTTTCATTA (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 9), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфотиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[155]Соединение АПНЦ_АСО_01624 характеризуется следующими химическими обозначениями: Als Glo Tls Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds Tds mCeo Aes Tlo Tls Al (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 37), причем А является нуклеотидным основанием аденином, мС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным

основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

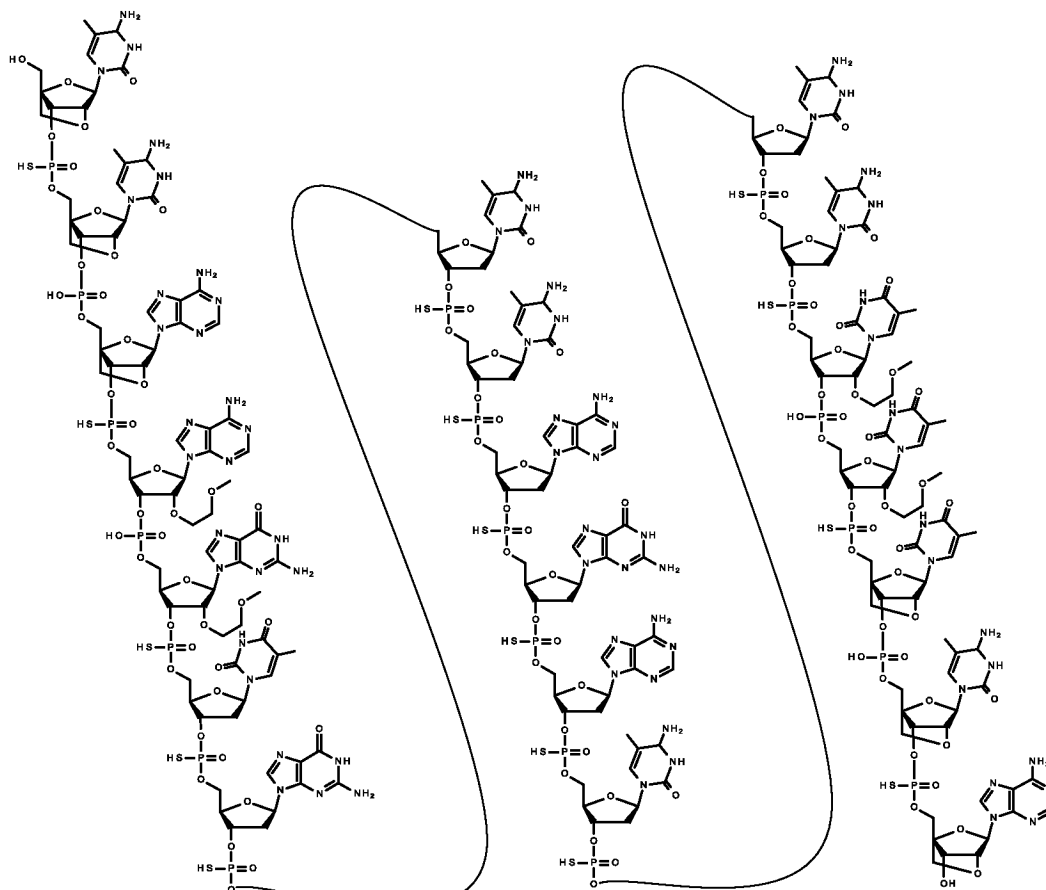
5 [156] Соединение АПНЦ_АСО_01624 характеризуется следующей химической структурой (XXV):



[157] Соединение АПНЦ_АСО_01620 характеризуется как гэпмер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3',
 10 ССАAGTGCCAGACCСТТТСА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 10), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.
 15

[158]Соединение АПНЦ_АСО_01620 характеризуется следующими химическими обозначениями: mClIs mClo Als AeO Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Teo Tes Tlo mClIs Al (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 38), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

[159]Соединение АПНЦ_АСО_01620 характеризуется следующей химической структурой (XXVI):



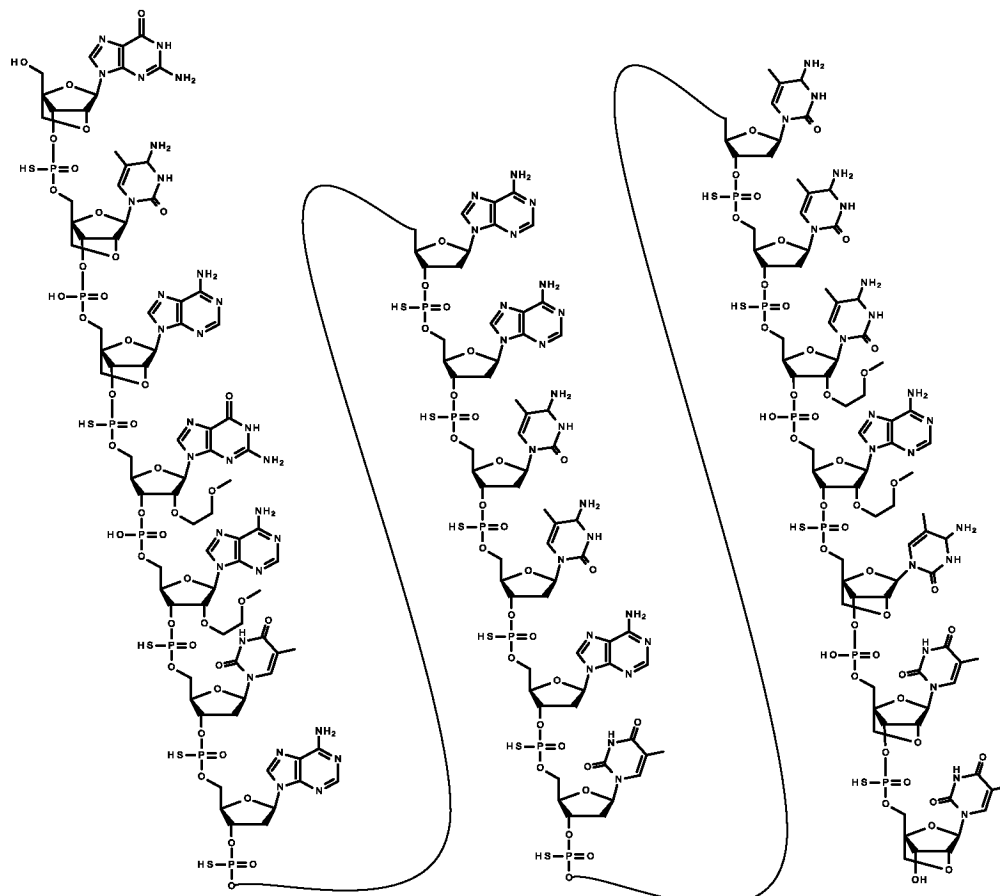
(XXVI)

[160]Соединение АПНЦ_АСО_01622 характеризуется как гэпмер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', GCAGATAAACCCATCCCACTT (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 11), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ,

каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфотриоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

5
 [161] Соединение АПНЦ_АСО_01622 характеризуется следующими химическими обозначениями: Glс mClo Als Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds mCds mCeo Aes mClo Tls Tl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 39), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-деоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотриоатной межнуклеозидной связью.

15
 [162] Соединение АПНЦ_АСО_01622 характеризуется следующей химической структурой (XXVII):

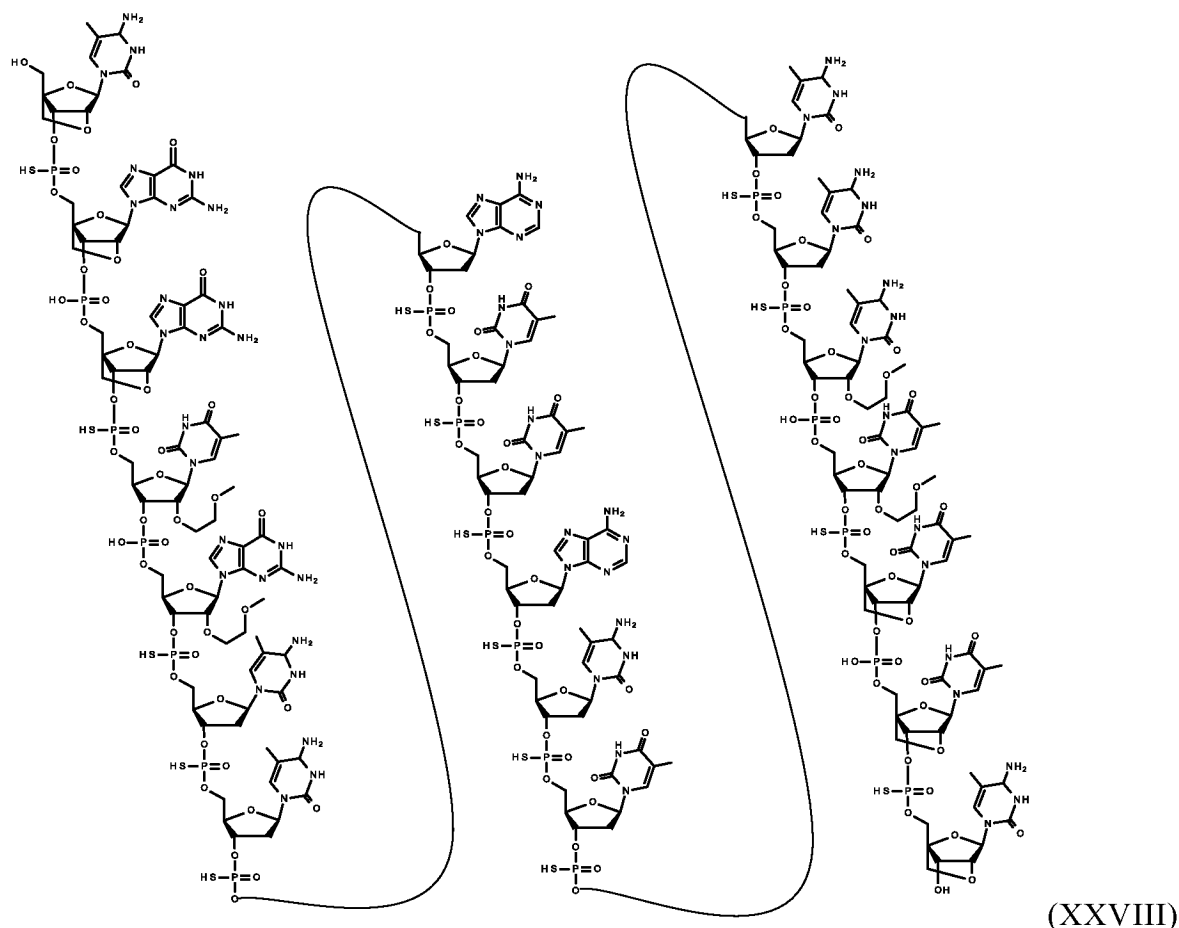


(XXVII)

[163]Соединение АПНЦ_АСО_01626 характеризуется как гэтамер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', CGGTGCCATTACTCCCTTTC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 17), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[164]Соединение АПНЦ_АСО_01626 характеризуется следующими химическими обозначениями: mClс Glo Glс Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 40), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тиминном, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[165]Соединение АПНЦ_АСО_01626 характеризуется следующей химической структурой (XXVIII):

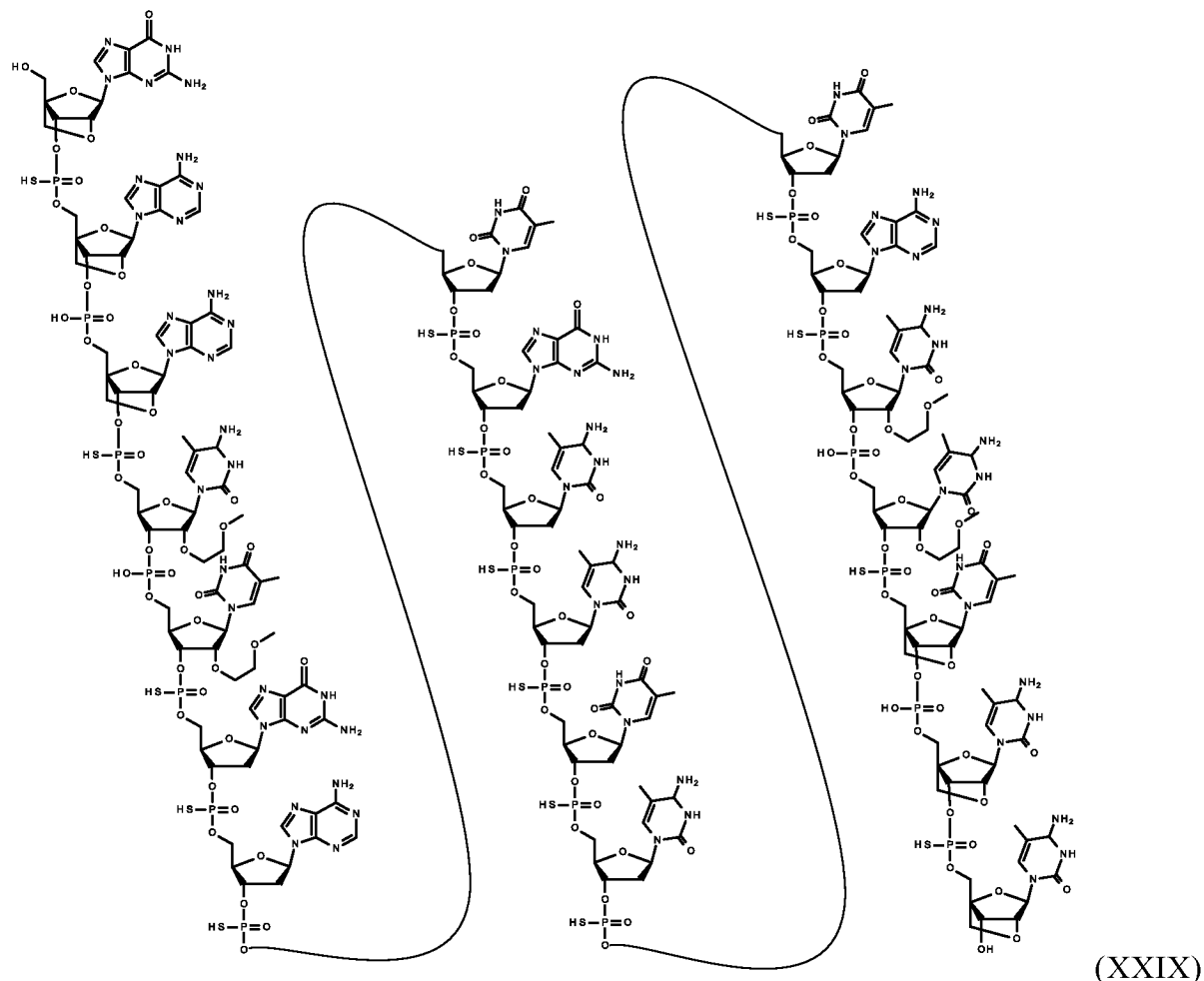


[166]Соединение АПНЦ_АСО_01823 характеризуется как гэпмер 3LNA-2МОЭ-10DNA-2МОЭ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', GAACTGATGCCTCTACCTCC (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 12), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[167]Соединение АПНЦ_АСО_01823 характеризуется следующими химическими обозначениями: GlS Alo Als mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads mCeo mCes Tlo mClS mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 41), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d

является сахаром 2'-дезоксирибозой, 1 является закрытой нуклеиновой кислотой, о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

5 [168]Соединение АПНЦ_АСО_01823 характеризуется следующей химической структурой (XXIX):

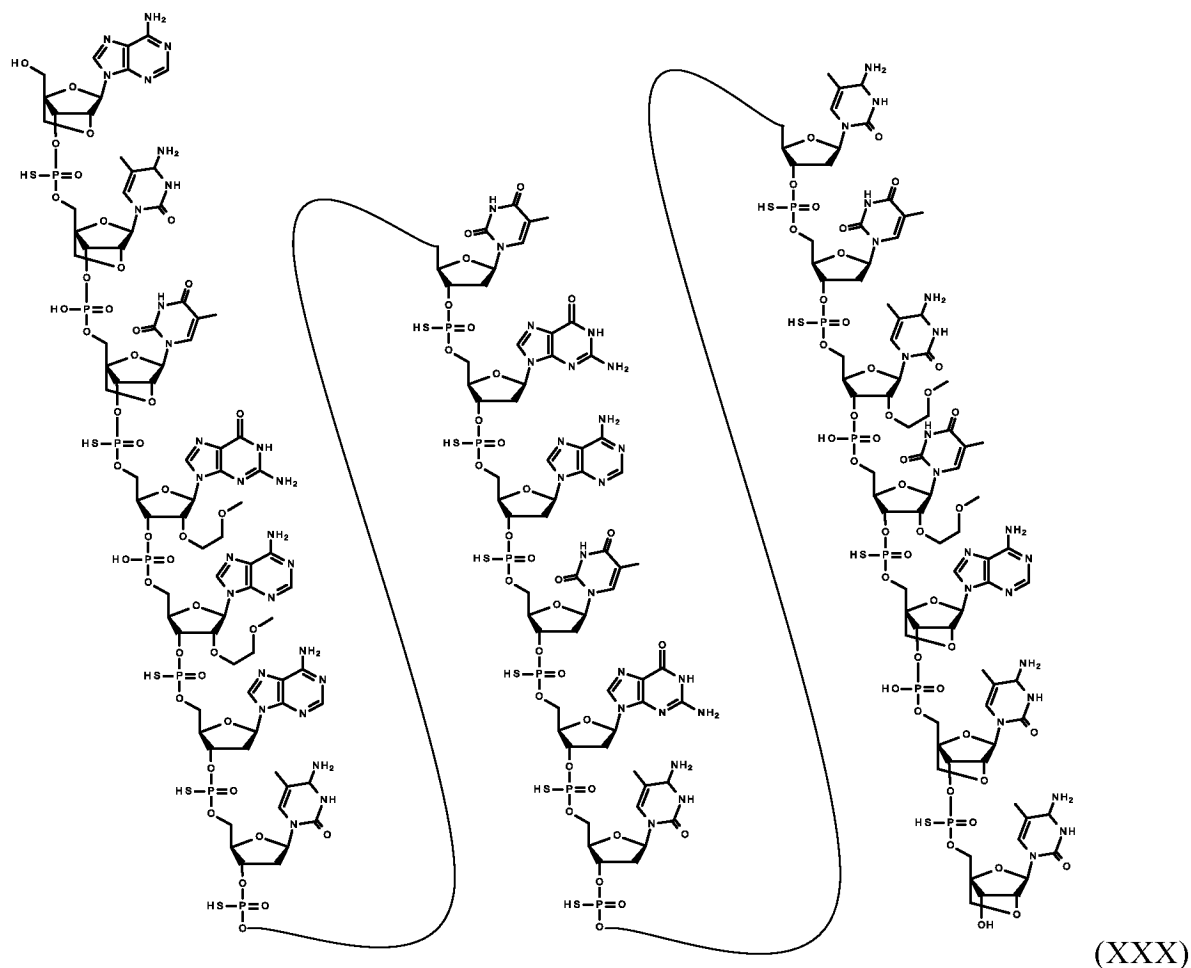


10 [169]Соединение АПНЦ_АСО_01824 характеризуется как гэтмер 3LNA-2MOE-10DNA-2MOE-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', АСТГААСТГАТGCСТСТАСС (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 13), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфотиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

15

[170]Соединение АПНЦ_АСО_01824 характеризуется следующими химическими обозначениями: Als mClo Tls Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCeo Tes Alo mCls mCl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 42), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тимином, e является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

[171]Соединение АПНЦ_АСО_01824 характеризуется следующей химической структурой (XXX):

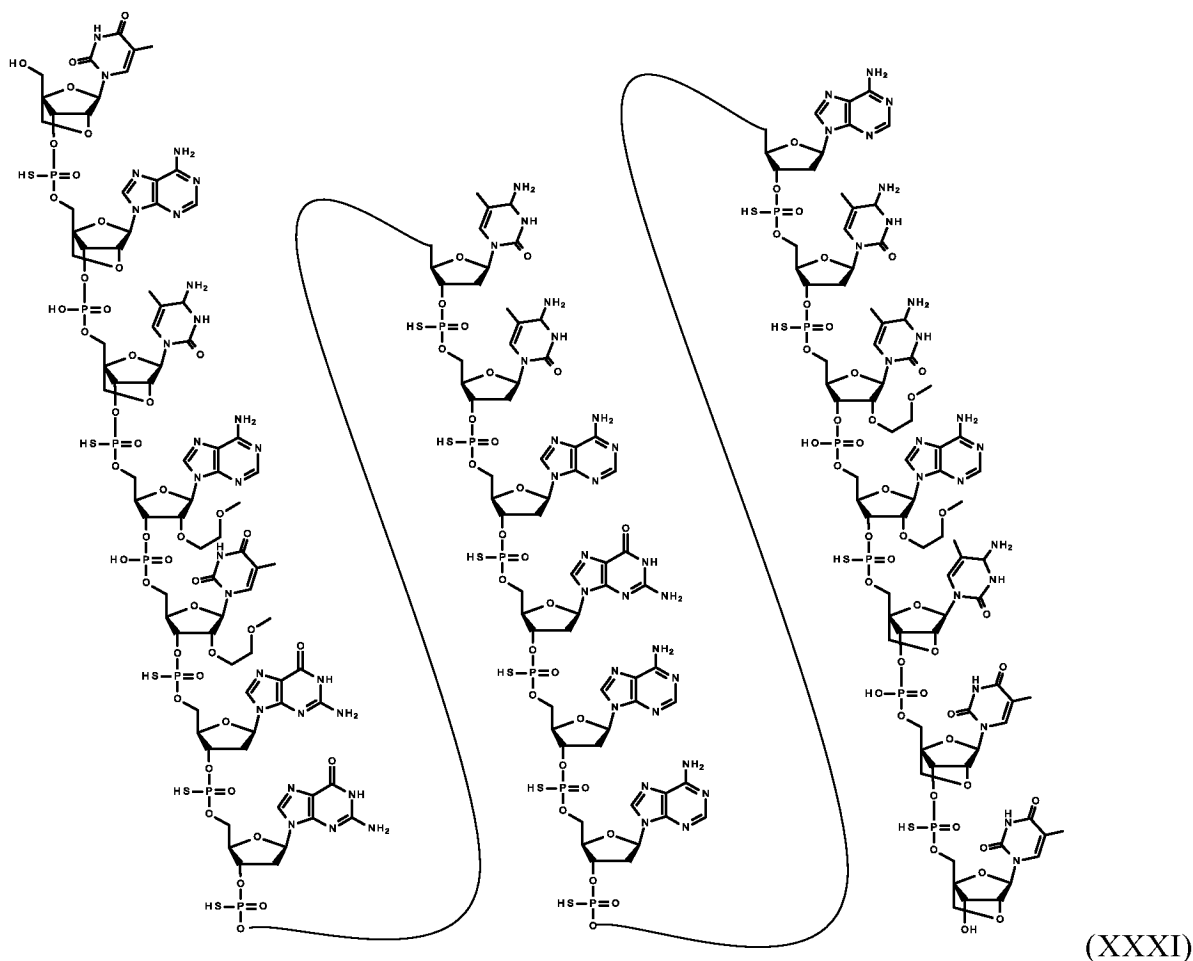


[172]Соединение АПНЦ_АСО_01825 характеризуется как гэтпмер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', TACATGGCCAGAAACCACTT (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 14), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию

ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиефирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[173]Соединение АПНЦ_АСО_01825 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tls Alo mCls Aeo Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds mCeo Aes mClo Tls Tl (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 43), причем А является нуклеотидным основанием аденином, мС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным основанием тиминном, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиефирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

[174]Соединение АПНЦ_АСО_01825 характеризуется следующей химической структурой (XXXI):

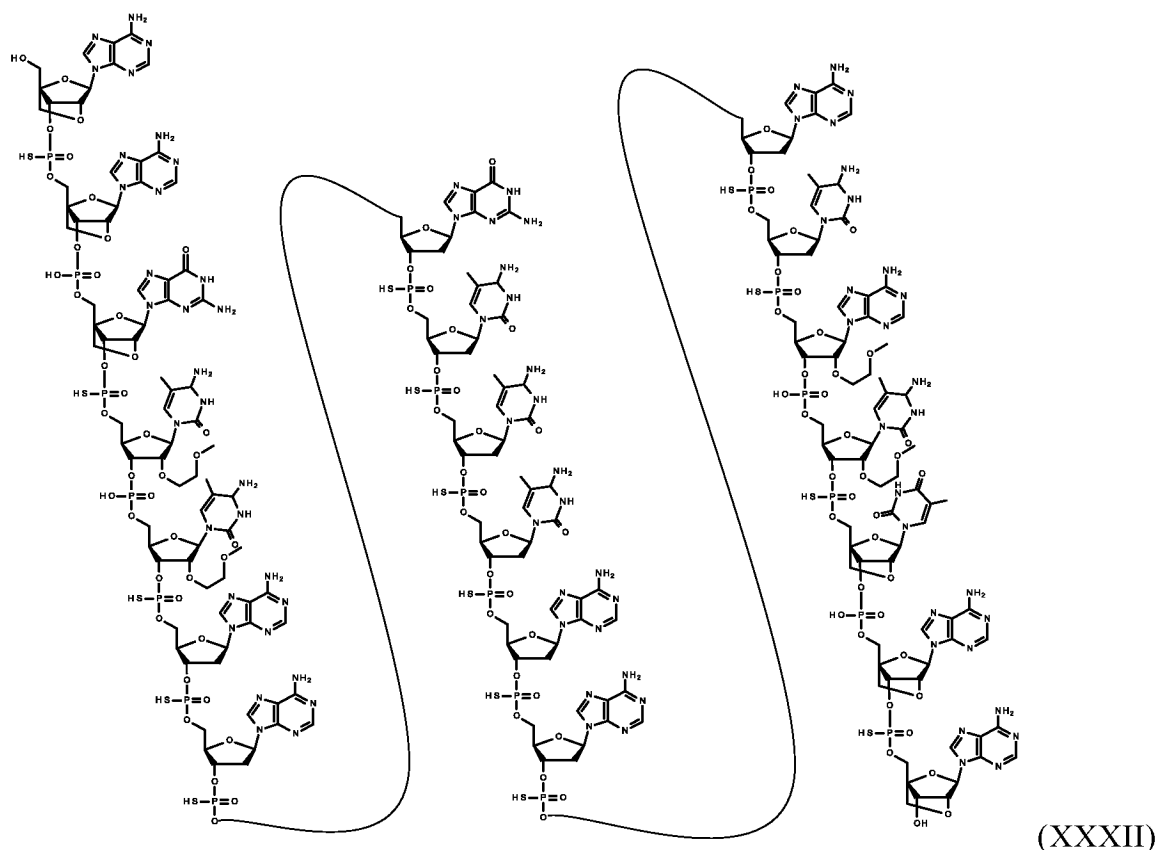


[175] Соединение АПНЦ_АСО_01826 характеризуется как гэпмер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', ААGССААGСССАААСАСТАА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 15), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

[176] Соединение АПНЦ_АСО_01826 характеризуется следующими химическими обозначениями: Als Alo GlS mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads mCds AeO mCes Tlo Als Al (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 44), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mC является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, T является нуклеотидным

основанием тимином, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

5 [177]Соединение АПНЦ_АСО_01826 характеризуется следующей химической структурой (XXXII):

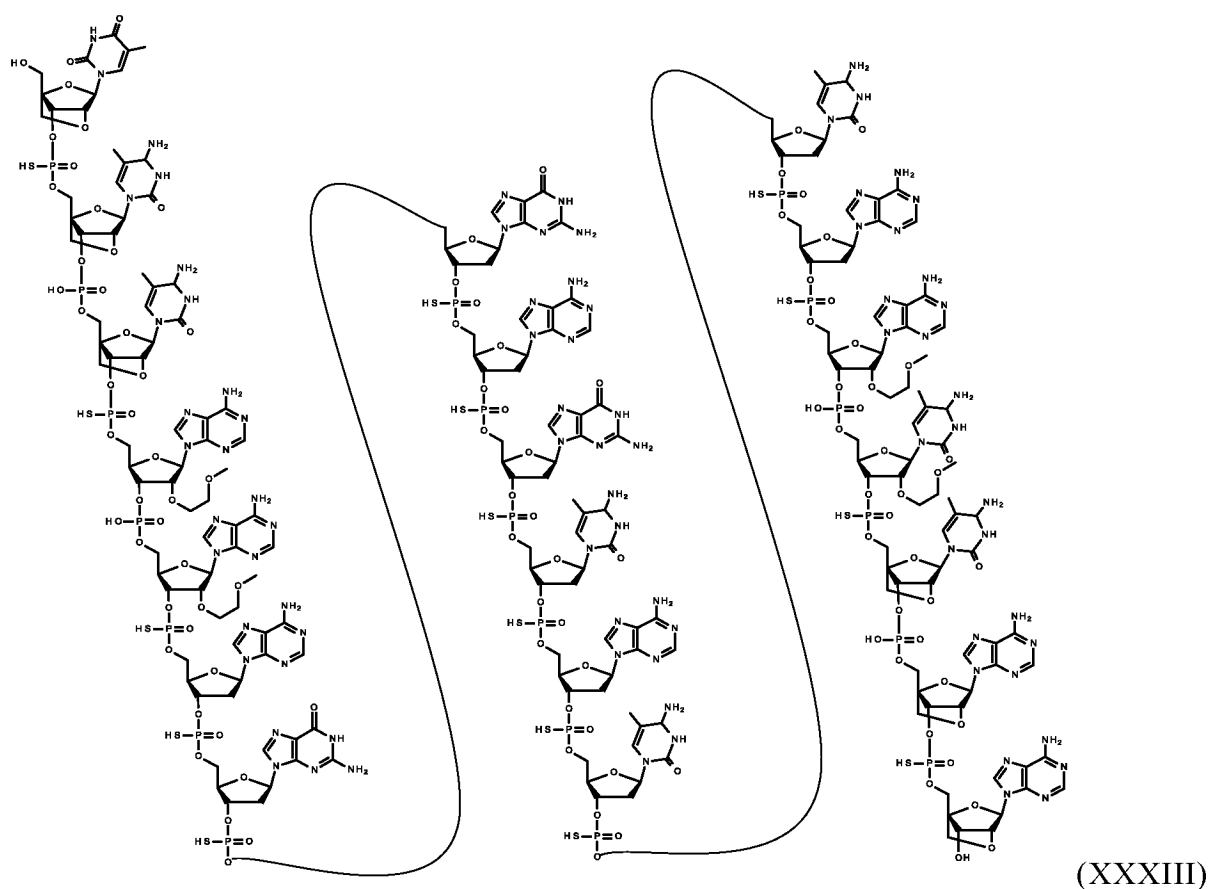


10 [178]Соединение АПНЦ_АСО_01822 характеризуется как гэпмер 3LNA-2МОЕ-10DNA-2МОЕ-3LNA, имеющий последовательность, от 5' до 3', ТССАААGGAGCАССААССАА (немодифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 16), причем каждый из нуклеозидов 1-3 и 18-20 включает модификацию ЗНК, каждый из нуклеозидов 4-5 и 16-17 включает модификацию 2'-МОЭ, каждый из нуклеозидов 6-15 является 2'-дезоксинуклеозидом, межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 4-5, 16-17 и 18-19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином.

15 [179]Соединение АПНЦ_АСО_01822 характеризуется следующими химическими обозначениями: Tls mClo mCls Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds

Ads mCds mCds Ads Aeo mCes mClo Als Al (модифицированный олигонуклеотид SEQ ID NO: 45), причем А является нуклеотидным основанием аденином, mС является нуклеотидным основанием 5-метилцитозином, G является нуклеотидным основанием гуанином, Т является нуклеотидным основанием тиминном, е является модифицированным сахаром 2'-МОЭ, d является сахаром 2'-дезоксирибозой, l является закрытой нуклеиновой кислотой, o является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

10 [180]Соединение АПНЦ_АСО_01822 характеризуется следующей химической структурой (XXXIII):



III. Способы получения антисмысловых олигонуклеотидов

15 [181] Антисмысловый олигонуклеотид согласно настоящему изобретению синтезируют одним из способов, известных специалистам в данной области. Например, АСО синтезируют путем *in vitro* транскрипции и очистки (например, с применением серийно выпускаемых наборов для синтеза РНК *in vitro*), путем транскрипции и очистки от клеток (например, клеток, включающих кассету / вектор экспрессии, кодирующие АСО), с применением автоматизированного

твердофазного синтезатора и т. п. При твердофазном синтезе олигонуклеотидов мономерные нуклеозидные единицы многократно добавляют к растущей олигонуклеотидной цепи, ковалентно связанной с твердой подложкой. В случае фосфодиэфирных связей возможно применение электрофильных 3' фосфорамидитных мономерных единиц. Однако для ковалентного связывания двух нуклеозидов возможно применение любой подходящей электрофильной группы.

[182] Данные АСО подвергают очистке после твердофазного синтеза с применением любого способа, известного специалистам в данной области. Например, олигонуклеотиды осаждают из раствора путем обработки этанолом и двухвалентными катионами. Данные АСО также могут быть очищены с применением, например, эксклюзионных колонок, хроматографии с обращением фаз, высокоэффективной жидкостной хроматографии и электрофореза в полиакриламидном геле.

[183] Примеры способов синтеза антисмысловых олигонуклеотидов с применением твердофазных подложек и очистки вышеупомянутых олигонуклеотидов описаны, например, в публикации Ellington et al., Introduction to the synthesis and purification of oligonucleotides. *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* (2001) Appendix 3C.

20 **IV. Композиции антисмысловых олигонуклеотидов**

[184] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение касается композиций (например, фармацевтических композиций), включающих описываемый авторами АСО. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или сверхэкспрессией альфа-синуклеина, например, синуклеопатии. Композиции согласно настоящему изобретению составляют в зависимости от способа доставки.

[185] Описанная авторами фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель может быть жидкими или твердым, и его выбирают с учетом планируемого способа введения для обеспечения желаемых объема, консистенции и других соответствующих транспортных и химических свойств. Подходящим для применения является любой известный фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, включая, например,

воду, солевой раствор, буферные агенты, консерванты и т. п. Например, АСО согласно настоящему изобретению вводят пациенту в виде композиции в фосфатно-буферном растворе (PBS). Примерами фармацевтически приемлемых инертных наполнителей являются вода, солевой раствор, буферный раствор или искусственная спинномозговая жидкость. Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель предпочтительно является стерильным.

[186] АСО согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемой солью является соль АСО согласно настоящему изобретению, которая физиологически приемлема и сохраняет желаемую биологическую активность АСО без нежелательных токсикологических эффектов. В контексте данного описания термин АСО охватывает как формы свободных кислот, так и формы солей (например, форму соли натрия) олигонуклеотидов.

[187] АСО согласно настоящему изобретению домешивают, инкапсулируют (например, в липидные наночастицы), конъюгируют или иным образом связывают с другими молекулами, молекулярными структурами или смесями нуклеиновых кислот.

[188] В публикации Патента США № 2020/0385723 представлены подходящие фармацевтические композиции для применения с АСО согласно настоящему изобретению.

V. Способы применения антисмысловых олигонуклеотидов

[189] АСО согласно настоящему изобретению, как правило, подавляют активность транскриптов, кодируемых геном *АПНЦ* в клетке млекопитающего, такой как человеческая клетка. В некоторых вариантах осуществления клетка является нейронной клеткой. В некоторых вариантах осуществления клетка является клеткой центральной нервной системы (ЦНС), включая клетки двигательной зоны коры головного мозга, лобного отдела коры головного мозга, хвостатого ядра, миндалевидного тела, варолиева моста, черной субстанции, путамена, мозжечковых ножек, мозолистого тела, дорсального кохлеарного ядра (ДКЯ), энторинальной области коры (Ent Cortex), гиппокампа, островковой области, продолговатого мозга, центрального серого вещества, заднего бугорка таламуса, затылочной зоны коры головного мозга, коры больших полушарий, височной доли коры головного мозга, бледного шара, верхнего двухолмия и базального отдела переднего мозга.

[190] Настоящее изобретение обеспечивает способы понижающей регуляции распространенности и активности транскриптов гена *АПНЦ* в клетках или тканях, включающие приведение клеток или тканей в контакт с эффективным количеством одного или нескольких АСО или композиций согласно изобретению. Способы выполняют *in vitro* или *in vivo*.

[191] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению применяют для лечения или профилактики. АСО согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапевтических средств для животных с подозрением на наличие заболевания или нарушения, поддающегося лечению путем модулирования экспрессии транскрипта гена *АПНЦ* и/или альфа-синуклеинового белка. Животное также может быть склонно к заболеванию или нарушению, связанному с экспрессией гена *АПНЦ*, не обязательно с подозрением на наличие заболевания или нарушения. Животное подвергают лечению путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества одного или нескольких соединений АСО или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления животным является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления животным является человек.

[192] В некоторых вариантах осуществления описываемые авторами АСО применяют для лечения нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинная вегетативная недостаточность, мультисистемная атрофия, нейронопатическая болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера. В целом нейродегенеративное заболевание приводит к отмиранию нейронов.

[193] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению облегчают симптомы заболевания или нарушения, связанного с экспрессией гена *АПНЦ*. Облегчение может означать уменьшение тяжести или частоты возникновения симптома. Облегчение также может означать Облегчение также может означать задержку в возникновении или прогрессировании симптома. В некоторых вариантах осуществления, симптомом, облегчаемым благодаря лечению с применением АСО, является нарушение координации движений, агрегация альфа-синуклеина, нейродегенерация, снижение когнитивных способностей или деменция. Результатом облегчения этих симптомов может быть улучшение двигательной

функции, уменьшение агрегации альфа-синуклеина, уменьшение нейродегенерации, уменьшение или реверсирование снижения когнитивных способностей, и/или уменьшение или реверсирование деменции.

5 [194] “Терапевтически эффективное количество” АСО, как описано авторами, означает количество, достаточное для достижения конкретно поставленной цели. Такое количество может быть определено эмпирически и привычным способом, согласно поставленной цели. На дозу и время введения, 10 необходимое для эффективного лечения субъекта, могут влиять определенные факторы, включая, помимо прочих, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и наличие одного или нескольких других заболеваний. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством фармацевтической композиции может включать один курс лечения или серию курсов лечения. Оценка эффективных доз и периода полувыведения *in vivo* для АСО согласно 15 настоящему изобретению возможна с применением традиционных методологий или на основе *in vivo* испытаний с использованием соответствующих животных моделей. Терапевтически эффективное количество может облегчить симптомы заболевания.

20 [195] В некоторых вариантах осуществления АСО или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению приготавливают для инъекций (например, внутривенных, подкожных, внутримышечных, интратекальных (ИТ), интрацеребровентрикулярных (ИЦВ), интракраниальных и т. п.). В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту путем интратекальной или интракраниальной инъекции.

25 [196] В некоторых вариантах осуществления АСО согласно настоящему изобретению применяют с исследовательскими целями. Например, АСО может применяться для специфического подавления синтеза альфа-синуклеинового белка в клетках и организмах экспериментальных животных. Опосредованное АСО подавление синтеза альфа-синуклеина применяют для выполнения 30 функциональных анализов альфа-синуклеинового белка.

VI. Комплекты и промышленные изделия

[197] Настоящее изобретение также обеспечивает комплекты и промышленные изделия, включающие описываемый авторами АСО. Комплекты или промышленные изделия, включающие АСО согласно настоящему

изобретению, применяют для выполнения описанных авторами способов. Комплект или промышленное изделие включает по меньшей мере один АСО в одном или нескольких контейнерах.

[198]В некоторых вариантах осуществления описываемые авторами комплект или промышленное изделие применяют для лечения и/или профилактики заболевания, связанного с экспрессией гена *АПНЦ* (например, синуклеопатии). Комплект или промышленное изделие также может включать контейнер и ярлык или инструкцию по применению на контейнере или как приложение к нему. Подходящими контейнерами являются, например, бутылки, флаконы, шприцы, пакеты с растворами для внутривенного введения и т. п. Контейнеры могут быть выполнены из разных материалов, таких как стекло или пластик, и могут содержать композицию, в отдельности или в комбинации с другой композицией, эффективной для лечения или профилактики заболевания, и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может быть пакетом с раствором для внутривенного введения или флаконом, имеющим пробку, протыкаемую иглой для подкожных инъекций). Комплект или промышленное изделие также могут включать инструкцию по применению, указывающую, что композиции могут применяться для лечения конкретного заболевания. В альтернативном или дополнительном варианте промышленное изделие или комплект также могут включать второй (или третий) контейнер, включающий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-буферный раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Оно также может включать другие материалы, желательные с коммерческой и/или пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

[199]В некоторых вариантах осуществления комплекты содержат все компоненты, необходимые и/или достаточные для выполнения анализа обнаружения, включая все контрольные средства и указания по выполнению анализов, и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов. Специалист в данной области сможет легко определить, что раскрываемый согласно изобретению АСО может быть легко включен в комплект одного из установленных форматов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

[200] Если в данном описании не определено иное, научные и технические термины, применяемые в связи с настоящим изобретением, имеют значение в общепринятом понимании среди специалистов в данной области. Типичные способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным авторами, также могут применяться при практическом выполнении или испытании согласно настоящему изобретению. В случае противоречий данное описание, включая определения, имеет приоритетную силу. В целом номенклатура, применяемая в связи с данным описанием, и описанные в нем технологии неврологии, медицины, лекарственной и фармацевтической химии и клеточной биологии, являются общеизвестными и применимыми в данной области. Ферментные реакции и технологии очистки выполняют в соответствии с указаниями производителя, согласно общепринятой в данной области практике или данному описанию. Кроме того, если контекст прямо не требует иного, термины, употребляемые в единственном числе предполагают и формы множественного числа, а термины во множественном числе включают и форму единственного числа. По всему тексту этого описания и вариантов осуществления слова “иметь” и “включать” или их варианты, такие как “имеет”, “имеющий”, “включает” или “включающий”, следует понимать как предполагающие включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение любого другого целого числа или группы целых чисел. В контексте данного описания термин “приблизительно”, применимый к одному или нескольким значениям, касается значения, подобного указанному контрольному значению. В некоторых вариантах осуществления термин относится к диапазону значений в пределах 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее в любом направлении (больше или меньше) от указанного контрольного значения, если иное не указано или не следует из контекста.

[201] Все публикации и другие источники, упоминаемые в данном документе, включены путем ссылки в их полном объеме. Хотя авторы ссылаются на множество документов, эта ссылка не означает, что любой из этих документов составляет часть общеизвестного уровня техники.

[202] Для лучшего понимания этого изобретения ниже представлены примеры. Эти примеры предназначены лишь для пояснения и не должны

истолковываться как каким бы то ни было образом ограничивающие объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

5 [203]В описываемых ниже экспериментах применяли следующие материалы и способы.

Построение АСО

10 [204]Последовательность АСО строили как комплементарную смысловой нити геномной последовательности *АПНЦ* (SEQ ID NO: 1), а также последовательности мРНК, транскрибированной из гена *АПНЦ* (NC_000004.12::89724099..89838324, SEQ ID NO: 2).

Культивирование клеток Sk-Mel-2

[205]Клетки Sk-Mel-2 культивировали в минимальной питательной среде Игла (EMEM), дополненной 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (FBS).

Трансгенные мыши с человеческим АПНЦ и сбор нейронов

15 [206]Мышей C57BL/6Tac (Taconic) подвергали генной инженерии для введения полного человеческого гена *АПНЦ* дикого типа, начиная с его 5'НТО (SEQ ID NO: 1), в геном мыши вместо мышинового гена *АПНЦ* и под контролем промотора мышинового *АПНЦ*. Мышей C57BL/6Tac (Taconic) подвергали генной инженерии для введения полного человеческого гена *АПНЦ*, начиная с его
20 5'НТО (SEQ ID NO: 1), мутированного в позиции A53T, в геном мыши вместо мышинового гена *АПНЦ* и под контролем промотора мышинового *АПНЦ*. Первичные нейроны коры головного мозга собирали из эмбрионов, извлеченных из беременных гомозиготных мышей с нокином человеческого *АПНЦ* на сроке
25 вынашивания 17,5 дня. Кортикальную ткань каждого эмбриона разрезали на сбалансированном солевом растворе Хэнка ледяной температуры. Собранную ткань измельчали и расщепляли папаином при 37 °С в течение 12 минут. Затем расщепление прекращали путем добавления 10 % FBS/DMEM. Клетки растирали в порошок и ресуспендировали в среде Neurobasal™ Plus, дополненной GlutaMAX™, 2 % пенициллин / стрептомицин, и добавкой B-27™ Plus. Клетки
30 высевали при плотности 15000 клеток/лунку на 384-луночные покрытые поли-L-лизинном + борной кислотой планшеты в 40 мкл дополненной среды Neurobasal™ (содержащей добавку B-27™ и GlutaMAX). Нейроны затем инкубировали в течение четырех дней при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂.

Самцы крыс Wistar

[207] Самцов крыс Wistar массой 200 - 225 г на момент прибытия размещали группами по четыре животных на клетку при комнатной температуре с неограниченным доступом к корму и воде. Все процедуры были утверждены комитетом по этике Исследовательского института СЕРВЪЕ в соответствии с принципами Указаний по уходу за подопытными животными и их использованию.

Скрининг АСО в нейронах in vitro

[208] Для скрининга единичных доз нейроны обрабатывали 300 нМ данного АСО. Для скрининга многократных доз нейроны обрабатывали данным АСО с последовательными разбавлениями, начиная с 3 мкМ (логарифмические разбавления $\frac{1}{2}$, всего 11 концентраций). Через семь дней после обработки АСО культуральную среду заменяли на новую среду Neurobasal™. Через 15 дней после обработки РНК извлекали из клеток с применением комплекта TaqMan™ Fast Advanced Cells-to-CT (ThermoFisher). Затем клетки промывали в PBS и подвергали лизису в растворе в течение пяти минут при комнатной температуре, с одновременной обработкой ДНКазой. Лизис прекращали путем обработки смеси стоп-реагентом, с последующей двухминутной инкубацией при комнатной температуре. Обратную транскрипцию осуществляли сразу после лизиса клеток, используя смесь ферментов Fast Advanced RT Enzyme Mix (ThermoFisher). Образцы кДНК затем использовали для количественного измерения путем ПЦР в реальном времени с применением генотипирования TaqMan™. Для количественного определения мРНК АПНЦ использовали специфические зонды и праймеры (Hs00240906_m1 SNCA; ThermoFisher). Уровень мРНК АПНЦ регулировали до измеренного уровня конститутивного гена PPIA (зонд / праймер PPIA_Mm02342430_g1; ThermoFisher).

[209] В реакции кПЦР значение цикла квантификации (Ct) определяют как количество циклов, необходимых для того, чтобы флуоресцентный сигнал превысил фоновую флуоресценцию. Программа QuantStudio™ для ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems, Foster City, Калифорния, США) устанавливает этот порог на десять стандартных отклонений сверх базового уровня флуоресценции. С применением способа сравнения Ct значение Ct гена-мишени приводили к значению конститутивных генов до осуществления сравнений между образцами. Сначала вычисляли разницу между значениями Ct (ΔCt) гена-мишени и конститутивного гена для каждого образца, а затем

вычисляли разницу в ΔC_t ($\Delta\Delta C_t$) между двумя образцами (например, контрольным и обработанным). Кратное изменение в экспрессии двух образцов вычисляли как $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Процент уменьшения вычисляли путем вычитания из значения $1 - 2^{-\Delta\Delta C_t}$ соответствующего группового среднего АСО и умножения на 100, % уменьшения $(1 - 2^{-\Delta\Delta C_t} \text{ групповое среднее АСО}) \times 100$.

Мышиная модель

[210] Полный человеческий ген *АПНЦ* дикого типа (WT) (SEQ ID NO: 1) вводили в геном мыши на место локуса мышинового гена *АПНЦ* мышам C57BL/6Tas (Taconic), как показано на **ФИГУРЕ 1**. Экспрессию человеческих и мышинных белков *АПНЦ* в разных участках головного мозга и периферических органах анализировали при помощи масс-спектрометрии (**ФИГУРЫ 2А - 2С**). Самцов гомозиготных мышей в возрасте от трех до четырех месяцев, экспрессирующих человеческий ген *АПНЦ* дикого типа (называемых “мышами *чАПНЦ*^{+/+KI}” или “мышами *чАПНЦ*”), держали группами не больше трех животных на клетку при комнатной температуре с неограниченным доступом к корму и воде. Все процедуры были утверждены комитетом по этике Исследовательского института СЕРВЬЕ в соответствии с принципами Указаний по уходу за подопытными животными и их использованию.

Нейроны чАПНЦ А53Т

[211] Полный человеческий ген *АПНЦ* А53Т вводили в геном мыши на место локуса мышинового гена *АПНЦ* мышей C57BL/6Tas (Taconic), как описано на **ФИГУРЕ 1**. Самок гомозиготных мышей, экспрессирующих человеческий ген А53Т *АПНЦ* (называемых hA53ТАПНЦ^{+/+KI}), держали отдельно по одной на клетку при комнатной температуре с неограниченным доступом к корму и воде. Все процедуры были утверждены комитетом по этике Исследовательского института СЕРВЬЕ в соответствии с принципами Указаний по уходу за подопытными животными и их использованию.

Интрацеребровентрикулярная (ИЦВ) инъекция

[212] Для приготовления растворов для введения доз использовали шприцы со стерильным солевым раствором и безнуклеазные центрифужные пробирки. Пробирки, содержавшие порошок АСО, центрифугировали в течение короткого времени перед добавлением солевого раствора, затем повторно центрифугировали в течение 10 минут для полного растворения порошка АСО.

Раствор вихревали в течение приблизительно одной минуты и хранили при 4 °С до применения.

[213] Мыши *чАПНЦ* получали одноразовую одностороннюю болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 30 нмоль. Мышей подвергали анестезии изофураном в концентрации 4,5 - 5 % и во время операции поддерживали концентрацию изофурана 1,5 - 2 %. Для обезболивания подкожно вводили бупренорфин в дозе 0,04 мг/кг по меньшей мере за 30 минут до инъекции. Шерсть на коже головы мышей сбрасывали и после потери уxo-ножного рефлекса мышей помещали в стереотаксическую раму (David Kopf Instruments, Калифорния, США). Кожу головы стерилизовали с применением трех поочередных протираний бетадином и 70 % этанолом. Делали надрез на коже головы, поверхность черепа открывали и точно определяли брегму. В черепе просверливали отверстие в 0,5 мм AP, 1,1 мм ML относительно брегмы. АСО вводили через канюлю (31 г), соединенную с контроллером насоса микрошприца. Дорсовентральные DV координаты измеряли в 1 мм под поверхностью черепа. Сразу после размещения канюли вводили раствор АСО в 5 мкл инертной солевой основы в течение 30 секунд. Канюлю оставляли еще на три минуты после инъекции для диффузии раствора в головном мозге. После медленного извлечения канюли кожу черепа зашивали и мышам путем подкожной инъекции вводили 1 мл теплого стерильного солевого раствора для регидрации и возвращали в теплую клетку. Контрольной группе мышей подобным образом вводили контрольную инертную солевую основу. За мышами наблюдали до полного восстановления их сознания и подвижности для предотвращения возможных неблагоприятных поведенческих эффектов. Переносимость лекарственного средства оценивали через один час после введения дозы. Животных с непереносимой дозой соединения (показатель переносимости >8) подвергали эвтаназии сразу после часового осмотра.

[214] Описанные выше антисмысловые олигонуклеотиды испытывали на мышах *чАПНЦ*^{+/+} KI (нокин), как описано выше, для оценки их профиля переносимости. АСО АПНЦ_00033, ранее описанный в Патентной публикации РСТ WO 2012/068405, также испытывали для сравнения. Во всех случаях АСО АПНЦ_00033 имеет паттерн гэпмера 5-10-5 МОЭ, в котором все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и все цитозиновые остатки являются 5-метилцитозинами.

Инtrateкальная (IT) инъекция

[215] Самцы крыс Wistar получали одноразовую инtrateкальную болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 2,5 мг. Крыс подвергали анестезии изофураном в концентрации 4 % и во время операции поддерживали концентрацию изофурана 2 - 2,5 %. Для обезболивания подкожно вводили 5 мг/кг Карпрофена и 0,05 мг/кг Бупренорфина по меньшей мере за 20 минут до инъекции. Шерсть крыс сбрасывали и после потери уxo-ножного рефлекса делали надрез между 5-м и 6-м поясничными позвонками. Мышцы вокруг этой зоны разрезали для получения доступа к позвоночному каналу для вставки катетера, применяемого для инъекции АСО. Сразу после размещения катетера вводили раствор АСО в 30 мкл искусственной СМЖ в течение ~30 секунд. Катетер оставляли на месте и запечатывали для предотвращения диффузии СМЖ. Мышцы и кожу сшивали и крысам путем подкожной инъекции вводили 1 мл теплого стерильного солевого раствора для регидрации и возвращали в теплую клетку. Контрольной группе крыс подобным образом вводили искусственную СМЖ. За крысами наблюдали до восстановления их сознания и подвижности для предотвращения возможных неблагоприятных поведенческих эффектов. Переносимость лекарственного средства оценивали через час, три часа и 24 часа после введения дозы. Животных с непереносимой дозой соединения (показатель переносимости >8) подвергали эвтаназии сразу после часового осмотра.

Оценка острой переносимости АСО

[216] Через один час и три часа после инъекции неблагоприятные эффекты наблюдали и оценивали у получавших дозу мышей согласно критериям, показанным на **ФИГУРЕ 3**. Через час, три часа и 24 часа после инъекции неблагоприятные эффекты наблюдали и оценивали у получавших дозу крыс согласно критериям, показанным на **ФИГУРЕ 10**. Нормальным показателем переносимости является 0, а показатель высокой токсичности соответствует 16 баллам. Конечный показатель переносимости вычисляли на основе суммы всех критериев. Для некоторых олигонуклеотидов наблюдали непереносимую острую токсичность без достижения первого контрольного момента времени. В этих случаях острую токсичность АСО оценивали в 14 баллов и мышей немедленно подвергали эвтаназии. Если измеренное значение составляло более 6 баллов через один час, мышей наблюдали с повышенным вниманием в течение всего эксперимента.

Оценка долгосрочной переносимости АСО

[217] Мышей взвешивали в день инъекции и три раза в неделю до завершения эксперимента. Любых мышей, у которых наблюдали непереносимость, отражающуюся на состоянии здоровья, поведении, или вызывающую потерю массы тела более 20 % от первоначальной массы тела, немедленно подвергали эвтаназии.

Взятие образцов ткани

[218] Всех мышей подвергали эвтаназии путем передозировки анестезирующего средства. Животных подвергали транскардиальной перфузии в левый желудочек 0,9 % солевого раствора. Грудную аорту между легкими и печенью зажимали кровоостанавливающим зажимом для перекрытия тока крови от сердца до брюшной полости, но с возможностью тока крови к головному мозгу. Правый желудочек открывали ножницами. Постоянное давление от 100 до 120 мм рт. ст. для перфузионного раствора поддерживали путем соединения бутылки с раствором с контролируемым при помощи манометра воздушный компрессор. Перфузию продолжали до побледнения поверхности черепа вытекания перфузионного раствора из правого желудочка. После перфузии собирали ткани головного мозга (кору) и периферические ткани (почки и печень). Образцы нарезают на мелкие кусочки, смешивали и аликвотировали на три равные части. Все образцы замораживали жидким азотом и хранили при -80 °С до применения для измерения РНК, белка и АСО. Для некоторых исследований также собирали кровь и спинномозговую жидкость (СМЖ).

Измерения мРНК путем количественной ПЦР в реальном времени

[219] Выполняли извлечение РНК определение количества мРНК при помощи кПЦР. Из образцов биопсии правой коры извлекали РНК с применением комплекта RNeasy Mini Kit (Qiagen) с обработкой ДНКазой. Общее количество образцов РНК определяли при помощи спектрофотометра Nanodrop™ и анализировали при помощи TapeStation для определения качества РНК (RIN). В экспериментах с определением количества кПЦР РНК сначала подвергали обратной транскрипции с применением высокоэффективного комплекта для обратной транскрипции кДНК High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems™). Реакцию выполняли в 100 мкл конечного объема реакционной смеси, начиная с 1000 нг общей РНК (до конечной концентрации РНК 10 нг/мкл). Количественное определение человеческого гена *АПНЦ* и

мышинного конститутивного ген *PPIA* выполняли из 40 нг общей кДНК с применением анализов экспрессии генов QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems™), TaqMan™ Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems™, Ref. 4324020) и TaqMan™ в дуплексе (Hs00240906_m1 в флуорохроме FAM и Mm02342430_g1 в флуорохроме VIC). Анализ кПЦР выполняли в трех повторностях с применением ускоренного режима. Значения Ct каждого планшета кПЦР анализировали с применением программы Excel. Технические повторы (n = 3) комбинировали и усредняли до среднего геометрического. Относительную экспрессию генерировали для каждой группы АСО с применением условий для контрольного мышинного образца в PBS.

Экспрессия белка чАПНЦ при помощи масс-спектрометрического анализа

[220] Ткани головного мозга мышей гомогенизировали при помощи Rcelllys® (2x20s, 5000tr) в лизисном буфере (PBS, Sigma Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail, 1 % дезоксихолата) при 150 мг/мл. Гомогенаты головного мозга затем центрифугировали (27000g, 4 °С, 20 минут) и супернатанты собирали. Образцы головного мозга разбавляли в денатурирующем буфере (бикарбонат аммония 50 мМ, дезоксихолат 1 %), а затем нагревали при 95 °С в течение пяти минут. После этого к каждому образцу добавляли трипсин (10 мкг). Триптический гидролиз выполняли в ультразвуковой ванне (Branson 1200) в течение одной минуты с последующей инкубацией при 52 °С в течение 30 минут. Реакцию прекращали путем добавления 1 мкл ТСЕР (0,5 М) и 1 мкл 100 % муравьиной кислоты с последующей инкубацией при 95 °С в течение пяти минут. Образцы затем центрифугировали при 30000 g в течение 15 минут. Гидролизаты пептидов анализировали при помощи жидкостной хроматографии с обращением фаз – тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) с применением системы Shimadzu LC (Shimadzu), соединенной онлайн с тройным квадрупольным масс-спектрометром (Shimadzu 8060), функционирующем в режиме MRM. Конкретными пептидами, используемыми для измерения распространенности альфа-синуклеинового белка, были TVEGAGSIAAATGFVK (SEQ ID NO: 46) и TVEGAGNIAAATGFVK (SEQ ID NO: 47). Конкретным пептидом, используемым для измерения распространенности белка GAPDH, был VGVNGFGR (SEQ ID NO: 48). Одноразовую 10 мкл инъекцию каждого гидролизата образца головного

мозга вводили в колонку Waters™ XBridge Peptide BEH C18 (130 Å; 3,5 мкм; 150 мм x 2,1 мм). Пептиды элюировали с применением линейного градиента ацетонитрила (2-40 %) в 0,1 % муравьиной кислоте в течение 30 мин. Хроматограммы анализировали с применением программы Shimadzu LabSolutions. Интенсивность сигнала, полученную для каждого пептида, нормализовали по сигналу GAPDH, получаемому в каждом образце, и выражали в произвольных единицах (AU).

Экспрессия белка чАПНЦ или альфа-синуклеинового белка согласно анализу ELISA

10 [221] Ткани головного мозга мышей гомогенизировали при помощи Rcelllys® (2x20s, 5000tr) в лизисном буфере (PBS, Sigma Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail, 1 % дезоксихолат) при 150 мг/мл. Гомогенаты головного мозга затем центрифугировали (27000g, 4 °C, 20 минут) и супернатанты собирали. Определение количества α -синуклеина в лизатах
15 головного мозга выполняли с применением комплекта U-PLEX Human α -Synuclein Kit (K151WKK) в соответствии с инструкциями производителя. Определение количества общего α -синуклеина в лизатах головного мозга выполняли с применением коммерческого комплекта для анализа ELISA от MSD®, U-PLEX Human α -Synuclein Kit (K151WKK). Поставляемый планшет был
20 предварительно покрыт захватывающим антителом для α -синуклеина. Образец (лизаты головного мозга) добавляли к раствору, содержащему обнаруживающее антитело (против α -синуклеина), конъюгированное с меткой электролюминесцентного соединения (MSD SULFO-TAG). Аналиты в образце, связывались с захватывающими антителами, иммобилизованными на
25 поверхности рабочего электрода. Рекрутинг конъюгированного обнаруживающего антитела связанными аналитами завершал сэндвич. Добавляли считывающий буфер MSD®, обеспечивающий соответствующую химическую среду для электролюминесценции, и планшет помещали в устройство для визуализации MSD SECTOR® для анализа. Внутри устройства
30 для визуализации SECTOR напряжение, подаваемое на электроды планшета, вызывало излучение света зондами, связанными с поверхностью электродов. Инструмент измерял интенсивность излучаемого света, обеспечивая количественное измерение α -синуклеина, присутствующего в образце.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с детектированием флуоресценции

[222] Образцы анализировали на наборе градуировочных стандартов, приготовленных в воде. Поскольку матричный эффект не был заметен, количественное определение всех образцов (плазмы, СМЖ и тканей) выполняли с использованием водного набора стандартов. Замороженные ткани взвешивали и измельчали в буфер MasterpureTM/Protéinase К 97/3 (объем/объем) в течение 2х30 секунд при 6500 об/мин при помощи устройства Precellys. Образцы плазмы (5 мкл) разбавляли в Masterpure^{TL} / протеиназе К 97/3 (70 мкл). Гомогенаты плазмы и тканей инкубировали в течение 30 минут при 55 °С с осторожным перемешиванием. Затем 10 мкл 3М раствора КСl добавляли в 50 мкл гомогенатов ткани или разбавленной плазмы, быстро вихревали и обрабатывали ультразвуком в течение пяти минут. Пробирки центрифугировали в течение десяти минут (20000 g) при +4 °С. Образцы МЖ (10 мкл) разбавляли в гибридирующем буфере (Tris HCl 50 мМ, рН 8,5 / ACN 90/10) (45 мкл) и протеиназе К (1 мкл) и инкубировали в течение 15 минут при 55 °С. Перед анализом осуществляли этап гибридизации с олигомером нуклеиновой кислоты флуоресцентно меченного пептида, комплементарным количественно определяемому олигонуклеотиду. Для градуировочных стандартов и гомогенатов тканей 40 мкл гибридирующего буфера смешивали с 10 мкл флуоресцентного комплементарного зонда и 10 мкл градуировочных стандартов, образцом контроля качества и супернатантами исследуемого образца. Для образцов плазмы 30 мкл гибридирующего буфера смешивали с 10 мкл флуоресцентного комплементарного зонда и 60 мкл образца контроля качества и супернатантов исследуемого образца. Для анализа СМЖ 10 мкл флуоресцентного комплементарного зонда непосредственно добавляли в предварительно разбавленный образец. Смеси сначала инкубировали в течение 15 минут при 95 °С, а затем 15 минут при 55 °С. В завершение образцы центрифугировали в течение 5 минут (20000 g) при 4 °С. Образцы анализировали при помощи системы ОФ-ВЭЖХ с детектированием флуоресценции. Введенный объем составлял 50 мкл без плазма (90 мкл). Количество флуоресценции вследствие гибридизации олигонуклеотида с флуоресцентным зондом измеряли и сравнивали с градуировочной кривой. Концентрацию олигонуклеотида в

образце вычисляли с учетом разных разбавлений, применяемых во время приготовления образца.

Пример 1: Снижение уровня мРНК *in vitro* после однократной дозы АСО

5 [223] Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеотидной последовательности человеческого *АПНЦ*, строили и испытывали в культивируемых клетках Sk-Mel-2 на их селективную эффективность в снижении уровня мРНК *АПНЦ*. Культивируемые клетки Sk-Mel-2 при плотности 15000 клеток на лунку трансфицировали с применением Lipofectamine 2000
10 (Invitrogen) с концентрацией 20 нМ или 2 нМ модифицированных антисмысловых олигонуклеотидов (АСО). Через 24 часа РНК выделяли из клеток и уровень мРНК *АПНЦ* измеряли при помощи анализа разветвленной ДНК (QuantiGene Singleplex Assay Kit, ThermoFisher). Этот способ основывается на амплификации сигнала зонда разветвленной ДНК (рДНК), который
15 связывается с конкретной нуклеотидной последовательностью. Применяемыми наборами зондов были XM_005555421 (реагирующий с собачьим и человеческим *АПНЦ*) и NM_002046 (реагирующий с человеческим *GapDH*), которые были спроектированы Affymetrix Inc./ThermoScientific и синтезированы Metabion International. *АПНЦ*-ОСЕ приводили к относительным световым единицам (ОСЕ)
20 *GapDH* соответствующих лунок. Значения нормализовали относительно лунок, обработанных неспецифическими (*Ahsa1*) АСО.

[224] Модифицированные олигонуклеотиды, испытываемые в представленном выше эксперименте, показаны ниже в **Таблице С**. Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в **Таблице С**,
25 комплементарен нуклеиновокислотной последовательности человеческого *АПНЦ* (SEQ ID NO: 1) и является гэпмером 5-10-5 МОЭ. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегментов крыла включает пять нуклеозидов 2'МОЭ. Все цитозины в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все
30 межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

[225] Идентифицированная позиция в **Таблице С** соответствует “сайту инициации”, т. е., 5'-нуклеозиду, которому гэпмер комплементарен в человеческой нуклеиновокислотной последовательности (SEQ ID NO: 1).

Таблица С. Гэпмеры 5-10-5 МОЭ

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АС O_00272	85,11	62,97	CGTAGTCTTG ATACCSTTCC	49	109019
АПНЦ_АС O_00275	84,16	60,66	GTTCGTAGTC TTGATACCST	50	109022
АПНЦ_АС O_00276	77,48	47,04	GGTTCGTAGT CTTGATACCC	51	109023
АПНЦ_АС O_00277	73,6	32,35	AGGTTTCGTAG TCTTGATACC	52	109024
АПНЦ_АС O_00278	77,14	40,19	CAGGTTTCGTA GTCTTGATAC	53	109025
АПНЦ_АС O_00280	67,22	30,48	TTCAGGTTTCG TAGTCTTGAT	54	109027
АПНЦ_АС O_00614	81,71	69,07	GCTATGACCC TCAAGCCATC	55	28601
АПНЦ_АС O_00623	82,74	38,79	CAACTAACCA CGGCACAATT	56	30828
АПНЦ_АС O_00675	81,9	80,45	TAGCCGACAT ACATCTCCAA	57	49733
АПНЦ_АС O_00838	83,79	82,2	CGGTGCCATT ACTCCCTTTC	17	16400
АПНЦ_АС O_00839	82,04	72,12	GTAААТATGT CAGTCTCCCG	58	18540
АПНЦ_АС O_00840	77,2	72,64	GGTTTCTCTA ACGACAGTAG	59	25550
АПНЦ_АС O_00841	84,07	76,25	GGGGTTCTCT AACGACAGTA	60	25551
АПНЦ_АС O_00842	82,59	66,98	GGATGGGGTT CTCTAACGAC	61	25555
АПНЦ_АС O_00843	76,65	71,55	GAGCGATCGG AAGCTCCCTG	62	27763
АПНЦ_АС O_00844	78,82	65,01	AGAGCGATCG GAAGCTCCCT	63	27764
АПНЦ_АС O_00846	87,75	83,14	GTTGCTATCT AGGGATCACC	64	29769
АПНЦ_АС O_00847	85,38	68,17	GCGAAGGACT ATATAATAGG	65	33628
АПНЦ_АС O_00848	74,92	79,56	GGTAACTTAG GACAAGGTCC	66	38957
АПНЦ_АС O_00849	82,08	75,02	TTCACATAAA GTAGCCGCTA	67	40930
АПНЦ_АС O_00850	81,94	77,39	ACTTCACATA AAGTAGCCGC	68	40932
АПНЦ_АС O_00852	84,48	79,71	ATAGCCGACA TACATCTCCA	69	49734
АПНЦ_АС O_00853	68,5	72,58	GACGGATCAG ACACTCTTAC	70	52858
АПНЦ_АС O_00854	79,16	66,41	TGCCTCACGG ATGTCCGTGT	71	59974
АПНЦ_АС O_00855	70,93	77,42	GCTCGAGATT AGTTCCTCCC	72	69469

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АС O_00856	80,22	66,67	GCCACTAGTA GATGACAGTT	73	71531
АПНЦ_АС O_00857	74,41	64,94	GATGGAATTT ACCCCTAGT	74	74726
АПНЦ_АС O_00858	76,66	65,96	AGCAGAAGCA TGCGGCTACC	75	76062
АПНЦ_АС O_00859	75,83	66,3	GGTATCGTCA TGGAATTTGG	76	N/A
АПНЦ_АС O_00860	36,95	0	GATCTAAGGA CCCTCAACAA	77	N/A
АПНЦ_АС O_00861	38,54	3,53	GGATCTAAGG ACCCTCAACA	78	N/A
АПНЦ_АС O_00862	44,27	11,32	ACTCTATCTT GAGGCACACC	79	N/A
АПНЦ_АС O_00863	51,23	20,83	CTGTTAATGT AGTAGGAGCA	80	N/A
АПНЦ_АС O_00864	47,89	13,36	ACTGTTAATG TAGTAGGAGC	81	N/A
АПНЦ_АС O_01573	58,1	12,31	TTTGGGGTTT ACCTACCTAC	82	118
АПНЦ_АС O_01574	79,88	45,93	TACTGACTGT CCAAGGGTGT	83	7961
АПНЦ_АС O_01575	61,12	33,36	TCAGGGCAAG GGTATGCTTG	84	14181
АПНЦ_АС O_01576	56,77	45,29	TCCAGTCAGG TGGTGTATGA	85	15923
АПНЦ_АС O_01577	79,77	57,72	ATGGGGTTCT CTAACGACAG	86	25553
АПНЦ_АС O_01578	77,99	52,47	TGGATGGGGT TCTCTAACGA	87	25556
АПНЦ_АС O_01579	66,87	55,72	AAGAGCGATC GGAAGCTCCC	88	27765
АПНЦ_АС O_01580	67,08	47,85	TTTCAAGAG CGATCGGAAG	89	27770
АПНЦ_АС O_01581	74,45	61,9	CTAGCGAAGG ACTATATAAT	90	33631
АПНЦ_АС O_01582	80,41	29,7	CTATCTTACG TGGCTATATC	91	35367
АПНЦ_АС O_01583	78,91	46,37	AAGTAGCCGC TACTGCTTAA	92	40922
АПНЦ_АС O_01584	75,21	63,17	TCTGGACAGG CGCTTATCTA	93	41589
АПНЦ_АС O_01585	74,66	54,27	GATGGAGTAC CTACCAACTT	94	43655
АПНЦ_АС O_01586	69,99	40,76	ACACGTGGCC AGATCAATCC	95	48683
АПНЦ_АС O_01587	68,06	41,86	CTACACACGT GGCCAGATCA	96	48687
АПНЦ_АС O_01588	69,37	42,92	ACTACACACG TGGCCAGATC	97	48688

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АС O_01589	67,29	51,66	TTTGGGCATG ACTACACACG	98	48698
АПНЦ_АС O_01590	77,21	63,81	ATGGGCCATT GGCAATCAAG	99	52775
АПНЦ_АС O_01591	60,33	45,55	CCTGCCTCAC GGATGTCCGT	100	59976
АПНЦ_АС O_01592	67,92	44,6	TCCTGCCTCA CGGATGTCCG	101	59977
АПНЦ_АС O_01593	58,46	32,41	CATAAGATCG ATTAAGTGG	102	60755
АПНЦ_АС O_01594	61,41	42,21	ACATAAGATC GATTAAGTGG	103	60756
АПНЦ_АС O_01595	64,63	24,95	TACATAAGAT CGATTAAGTG	104	60757
АПНЦ_АС O_01596	74,37	47,48	ATTAGGCTTG ATTAGCTAAA	105	61840
АПНЦ_АС O_01597	70,46	61,73	TATCTGTAAC CACGCCCTTA	106	72245
АПНЦ_АС O_01598	60,72	31,9	GAAGCATGCG GCTACCATGC	107	76058
АПНЦ_АС O_01599	68,09	45,51	AAGCAGAAGC ATGCGGCTAC	108	76063
АПНЦ_АС O_01600	78,89	53,15	TATAAATCTT CAGGGACTCG	109	78150
АПНЦ_АС O_01601	70,13	49,38	TGGTTCGATA ATAGCTAAGC	110	78175
АПНЦ_АС O_01602	77,37	59,33	CGTCATGGAA TTTGGTCTGT	111	N/A
АПНЦ_АС O_01603	35,25	24,55	GGGATTCATC TGGCATTAGG	112	N/A
АПНЦ_АС O_01604	67,81	30,82	ATGCTAAGCC AAACCTAGCA	113	98646
АПНЦ_АС O_01605	69,62	44,58	CAGTAGACCA CTGATGATCT	114	98760
АПНЦ_АС O_01606	74,43	56,16	TAGAGTGACA GGTCTGGTAC	115	99041
АПНЦ_АС O_01607	51,55	23,37	GGGAGTGTGT ACATAGTGTA	116	100146

[226] Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в **Таблице D**, комплементарен нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ (SEQ ID NO: 1) и является гэпмером 4-10-4 МОЭ. Гэпмеры имеют длину 18 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэта включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, а сегменты крыла на 5'- и 3'-концах включают четыре нуклеозида 2'-МОЭ. Все цитозины в каждом гэпере являются

5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями.

5 [227] Идентифицированная позиция в Таблица D соответствует “сайту инициации”, т. е., 5'-нуклеозиду, которому гэпмер комплементарен в нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ (SEQ ID NO: 1).

Таблица D. Гэпмеры 4-10-4 МОЭ

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01528	83,87	37,6	GCCATACTAG TTATGACA	117	9579
АПНЦ_АСО_01529	85,7	66,86	AACCGGTGCC ATTACTCC	118	16405
АПНЦ_АСО_01530	89,66	69,2	CTTCATATAC GAGTTGAC	119	19976
АПНЦ_АСО_01531	72,22	30,17	GGATGGGGTT CTCTAACG	120	25557
АПНЦ_АСО_01532	56	0,97	GTAGTTAGAG TGTAGTTG	121	27133
АПНЦ_АСО_01533	85,58	75,16	AGCGATCGGA AGCTCCCT	122	27764
АПНЦ_АСО_01534	86,63	56,47	TTTTCAAGAG CGATCGGA	123	27772
АПНЦ_АСО_01535	89,02	74,3	GTTTTCAAGA GCGATCGG	124	27773
АПНЦ_АСО_01536	84,19	42,89	TGTTTTCAAG AGCGATCG	125	27774
АПНЦ_АСО_01537	85,67	62,46	GACCCCAAG CCATCTAG	126	28598
АПНЦ_АСО_01538	84,55	62,09	GCTATGACCC TCAAGCCA	127	28603
АПНЦ_АСО_01539	79,43	43,53	ATGGTTGCC AGAAGTTA	128	30182
АПНЦ_АСО_01540	85,01	19,2	AACCAACCAC GGACAAT	129	30829
АПНЦ_АСО_01541	88,05	53,48	GACTATATAA TAGGCTCA	130	33624
АПНЦ_АСО_01542	84,27	65,84	CTAGCGAAG ACTATATA	131	33633
АПНЦ_АСО_01543	86,84	64,53	GCTAGCGAAG GACTATAT	132	33634
АПНЦ_АСО_01544	85,63	53,47	TGCTAGCGAA GGACTATA	133	33635
АПНЦ_АСО_01545	83,15	28,94	TGAATAGCCT TTGTAGGT	134	38993
АПНЦ_АСО_01546	81,44	19,91	TAACCCCTTT ACAGATCC	135	39060
АПНЦ_АСО_01547	77,53	22,56	ACTGTGGATG AAGGTTAC	136	40883

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01548	84,42	47,1	TGGACAGGCG CTTATCTA	137	41589
АПНЦ_АСО_01549	82,65	60,99	CTGGACAGGC GCTTATCT	138	41590
АПНЦ_АСО_01550	72,95	30,2	CTAGGGGTAC AACAGGGT	139	43719
АПНЦ_АСО_01551	78,75	42,33	GTTGGCTGCC CAACTTAC	140	46937
АПНЦ_АСО_01552	81,93	33,39	TAATAGCCGA CATACATC	141	49738
АПНЦ_АСО_01553	84,56	30,26	TTTTAATAGC CGACATAC	142	49741
АПНЦ_АСО_01554	68,89	22,27	TATACCCCTG GCATCATA	143	50660
АПНЦ_АСО_01555	85,37	54,9	ATCTACAGAC ACGGCTTT	144	52719
АПНЦ_АСО_01556	81,68	41,97	ATTTTTGACG GATCAGAC	145	52866
АПНЦ_АСО_01557	78,28	33,62	TAGTTTGGGT CCATGCCA	146	60075
АПНЦ_АСО_01558	74,77	45,27	GAGGGGTGCT TTTAAGCC	147	60194
АПНЦ_АСО_01559	85,21	53,15	ATGCTCGAGA TTAGTTCT	148	69473
АПНЦ_АСО_01560	68,51	24,05	GAAGCATGCG GCTACCAT	149	76060
АПНЦ_АСО_01561	63,79	49,76	GTTTCGATAAT AGCTAAGC	150	78175
АПНЦ_АСО_01562	77,35	22,75	AACATCGCCT CAGTCAAT	151	N/A
АПНЦ_АСО_01563	81,73	58,54	GGTATCGTCA TGGAAATTT	152	N/A
АПНЦ_АСО_01564	52,15	0,9	CTTAAGAGGC TTATATAG	153	N/A
АПНЦ_АСО_01565	74,32	3,9	AATTA AACGA GAGTCTCA	154	N/A
АПНЦ_АСО_01566	59,05	7,62	TAATTGCATC CTAGTAAG	155	99558
АПНЦ_АСО_01567	69,39	13,29	ACCTGTAGGG TTGAATAG	156	101644
АПНЦ_АСО_01568	49,87	6,72	AATCCACAGC TATAGTCC	157	106131
АПНЦ_АСО_01569	40,82	3,27	GGGGA AACAT TGCGGCAA	158	106212
АПНЦ_АСО_01570	82,57	42,67	CGTAGTCTTG ATACCCTT	159	109021
АПНЦ_АСО_01571	61,43	16,56	TTCGTAGTCT TGATACCC	160	109023
АПНЦ_АСО_01572	59,6	23,23	GTTTCGTAGTC TTGATACC	161	109024

[228] Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в **Таблица Е** комплементарен нуклеиновокислотной последовательности человеческого *АПНЦ* (SEQ ID NO: 1) и его гэпмеру 3-10-3 ЗНК. Гэпмеры имеют длину 16 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов и каждый из сегментов крыла на 5'- и 3'-концах включают три нуклеозида ЗНК. Все цитозины в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями.

[229] Идентифицированная позиция в **Таблица Е** соответствует “сайту инициации”, т. е., 5'-нуклеозиду, которому гэпмер комплементарен в модифицированной человеческой нуклеиновокислотной последовательности (SEQ ID NO: 1).

Таблица Е. Гэпмеры 3-10-3 ЗНК

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01442	91,84	91,36	ТСАТАТАСГА ГТТГАС	162	19976
АПНЦ_АСО_01443	88,65	70,25	GGGGTTCTCT AACGAC	163	25555
АПНЦ_АСО_01444	89,05	76,38	TGGGGTTCTC ТААСГА	164	25556
АПНЦ_АСО_01445	86,64	80,33	ATGGGGTTCT СТААСГ	165	25557
АПНЦ_АСО_01446	88,45	88,73	CGATCGGAAG СТСССТ	166	27764
АПНЦ_АСО_01447	89,46	85,02	GCGATCGGAA GCTCCC	167	27765
АПНЦ_АСО_01448	88,12	60,51	GAGCGATCGG AAGCTC	168	27767
АПНЦ_АСО_01449	93,85	89,48	TTCAAGAGCG ATCGGA	169	27772
АПНЦ_АСО_01450	91,9	88,36	TTTCAAGAGC GATCGG	170	27773
АПНЦ_АСО_01451	92,54	90,88	СТТТАGAGТА ТАСГГА	171	30794
АПНЦ_АСО_01452	92,19	92,64	ССТТТАGAGТ АТАСГГ	172	30795
АПНЦ_АСО_01453	91,27	89,18	CCACGGCACA АТТТГА	173	30825
АПНЦ_АСО_01454	88,09	90,9	ТАСААСТААС САСГГС	174	30834
АПНЦ_АСО_01455	90,25	84,95	СТАГСГААГГ АСТАТА	175	33635

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01456	88,63	78,7	GCTAGCGAAG GACTAT	176	33636
АПНЦ_АСО_01457	90,24	87,29	TGCTAGCGAA GGACTA	177	33637
АПНЦ_АСО_01458	91,83	83,36	CGTGGCTATA TCACTA	178	35363
АПНЦ_АСО_01459	91,07	86,2	TACTATCTTA CGTGGC	179	35373
АПНЦ_АСО_01460	88,38	79,63	AGCCGCTACT GCTTAA	180	40922
АПНЦ_АСО_01461	75,61	36,09	TAGCCGCTAC TGCTTA	181	40923
АПНЦ_АСО_01462	89,37	85,29	CACATAAAGT AGCCGC	182	40932
АПНЦ_АСО_01463	82,9	78,1	TGGACAGGCG CTTATC	183	41591
АПНЦ_АСО_01464	90,13	76,21	TТААТАGCCG ACATAC	184	49741
АПНЦ_АСО_01465	91,74	90,68	CGATTAATCA ACTGGC	185	54363
АПНЦ_АСО_01466	88,11	82,36	CGGATGTCCG TGTGTG	186	59971
АПНЦ_АСО_01467	89,87	84,88	GATCGATTAA GTGGAG	187	60754
АПНЦ_АСО_01468	90,06	81,92	AAGATCGATT AAGTGG	188	60756
АПНЦ_АСО_01469	89,82	89,77	GCTCGAGATT AGTTCT	189	69473
АПНЦ_АСО_01470	89,87	84,21	TGCTCGAGAT TAGTTC	190	69474
АПНЦ_АСО_01471	88,72	67,05	ATATGCTCGA GATTAG	191	69477
АПНЦ_АСО_01472	79,21	76,19	TGTAACCACG CCCTTA	192	72245
АПНЦ_АСО_01473	84,27	68,53	GAAGCATGCG GCTACC	193	76062
АПНЦ_АСО_01474	89,88	85,07	TCGATAATAG CTAAGC	194	78175
АПНЦ_АСО_01475	85	86,87	GGTTCGATAA TAGCTA	195	78178
АПНЦ_АСО_01476	47,73	26,67	GCGGCAACAT GGGTTA	196	106203
АПНЦ_АСО_01477	56,39	28,27	ACATTGCGGC AACATG	197	106208
АПНЦ_АСО_01478	75,75	34,02	GAAACATTGC GGCAAC	198	106211
АПНЦ_АСО_01479	89,75	70,77	CGTAGTCTTG ATACCC	199	109023
АПНЦ_АСО_01480	88,96	50,96	TCGTAGTCTT GATACC	200	109024

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01481	74,88	36,38	GCTTCAGGTT CGTAGT	201	109033

[230] Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в **Таблице F** комплементарен нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ (SEQ ID NO: 1) и является гэпмером 3-11-3 ЗНК. Гэпмеры имеют длину 17 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэта включает одиннадцать 2'-дезоксинуклеозидов, с фланкирующими сегментами крыльев на 5'- и 3'-концах, включающими три нуклеозида ЗНК. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфориотатными связями.

[231] Идентифицированная позиция в **Таблице F** соответствует "сайту инициации", т. е., 5'-нуклеозиду, которому гэпмер комплементарен в человеческой нуклеиновокислотной последовательности (SEQ ID NO: 1).

Таблица F. Гэпмеры 3-11-3 ЗНК

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01482	73,1	58,15	GATACGGTCA TTCAGTA	202	12279
АПНЦ_АСО_01483	91,73	90,53	CTTCATATAC GAGTTGA	203	19977
АПНЦ_АСО_01484	89,5	83,82	GGTTCCTCTA ACGACAG	204	25553
АПНЦ_АСО_01485	86,15	60,66	TGGGGTTCTC TAACGAC	205	25555
АПНЦ_АСО_01486	85,97	86,26	ATGGGGTTCT CTAACGA	206	25556
АПНЦ_АСО_01487	85,29	83,66	GCGATCGGAA GCTCCCT	207	27764
АПНЦ_АСО_01488	86,31	86,29	AGCGATCGGA AGTCCC	208	27765
АПНЦ_АСО_01489	82,5	38,59	GAGCGATCGG AAGCTCC	209	27766
АПНЦ_АСО_01490	85,82	61,64	TTCAAGAGCG ATCGGAA	210	27771
АПНЦ_АСО_01491	85,42	86,32	TTTTCAAGAG CGATCGG	211	27773
АПНЦ_АСО_01492	88,42	88,97	GTTTTCAAGA GCGATCG	212	27774

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01493	90,44	89,31	GTTGCTATCT AGGGATC	213	29772
АПНЦ_АСО_01494	90,09	84,27	ACCACGGCAC AATTTGA	214	30825
АПНЦ_АСО_01495	89,74	75,35	CTAGCGAAGG ACTATAT	215	33634
АПНЦ_АСО_01496	82,13	56,81	GCTAGCGAAG GACTATA	216	33635
АПНЦ_АСО_01497	89,66	74,3	TGCTAGCGAA GGACTAT	217	33636
АПНЦ_АСО_01498	91,93	85	ACGTGGCTAT ATCACTA	218	35363
АПНЦ_АСО_01499	87,56	82,24	GCCAGGCGAG AATTTGC	219	40023
АПНЦ_АСО_01500	80,04	77,83	CTGGACAGGC GCTTATC	220	41591
АПНЦ_АСО_01501	85,11	71,53	TCTGGACAGG CGCTTAT	221	41592
АПНЦ_АСО_01502	81,75	39,67	ACGTGGCCAG ATCAATC	222	48684
АПНЦ_АСО_01503	92,39	82,02	ATCTACAGAC ACGGCTT	223	52720
АПНЦ_АСО_01504	84,65	71,57	GCCTCACGGA TGTC CGT	224	59976
АПНЦ_АСО_01505	89,07	78,71	AGATCGATTA AGTGGAG	225	60754
АПНЦ_АСО_01506	87,82	68,11	ATAAGATCGA TTAAGTG	226	60757
АПНЦ_АСО_01507	88,38	83,61	GCGTATGGGC ATCTCCA	227	64115
АПНЦ_АСО_01508	89,95	81,02	TGCGTATGGG CATCTCC	228	64116
АПНЦ_АСО_01509	84,51	85,54	CTTTCTGCGT ATGGGCA	229	64121
АПНЦ_АСО_01510	86,8	85	GCTTTCTGCG TATGGGC	230	64122
АПНЦ_АСО_01511	86,12	76,59	GACCTCCATC AGTAGTA	231	65615
АПНЦ_АСО_01512	87,88	85,32	TCGAGATTAG TTCTTCC	232	69470
АПНЦ_АСО_01513	88,06	85,21	CTCGAGATTA GTTCTTC	233	69471
АПНЦ_АСО_01514	87,53	84,41	GCTCGAGATT AGTTCTT	234	69472
АПНЦ_АСО_01515	87,05	84,6	TGCTCGAGAT TAGTTCT	235	69473
АПНЦ_АСО_01516	78,8	80,93	TATCTGTAAC CACGCC	236	72248
АПНЦ_АСО_01517	43,2	14,63	TGCGGCTACC ATGCTAC	237	76055

Название соединения	% уменьшения (20 нМ АСО)	% уменьшения (2 нМ АСО)	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01518	27,72	4,5	GCATGCGGCT ACCATGC	238	76058
АПНЦ_АСО_01519	86,73	80,28	GTTTCGATAAT AGCTAAG	239	78176
АПНЦ_АСО_01520	82,4	83,76	GGTTCGATAAA TAGCTAA	240	78177
АПНЦ_АСО_01521	87,9	84,41	GAAGAGATGG TTCGATA	241	78185
АПНЦ_АСО_01522	85,18	77,71	AATCGTGTTF ATCCTCG	242	N/A
АПНЦ_АСО_01523	78,22	46,69	GGAAACATTG CGGCAAC	243	106211
АПНЦ_АСО_01524	88,01	76,7	CGTAGTCTTG ATACCCT	244	109022
АПНЦ_АСО_01525	90,64	72,76	TCGTAGTCTT GATACCC	245	109023
АПНЦ_АСО_01526	69,2	54,44	GCTTCAGGTT CGTAGTC	246	109032
АПНЦ_АСО_01527	77,67	52,98	TAGGCTTCAG GTTCGTA	247	N/A

Пример 2: Уменьшение мРНК *in vitro* после однократной дозы МОЭ-модифицированного АСО

5 [232] Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ, строили и испытывали *in vitro* в первичных нейронах коры головного мозга на их селективную эффективность в уменьшении уровня мРНК АПНЦ. Нейроны обрабатывали 300 нМ каждого антисмыслового олигонуклеотида. Уровень мРНК определяли с применением количественной ПЦР в реальном времени (TaqMan™) со следующими зондами:

TGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAA (SEQ ID NO: 248) с праймерами Hs00240906_m1 АПНЦ (ThermoFisher), и CCAAGACTGAATGGCTGGATGGCAA (SEQ ID NO: 249) с праймерами PPIA_Mm02342430_g1(ThermoFisher) (control).

15 [233] Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в **Таблице G** и **Таблице H** комплементарен последовательности ДНК человеческого АПНЦ (SEQ ID NO: 1) или мРНК (SEQ ID NO: 3). Последовательности в **Таблице G** комплементарны экзонам последовательности мРНК, тогда как последовательности в **Таблице H** комплементарны интронам

последовательности мРНК. Каждый АСО является гэдмером 5-10-5 МОЭ, имеющим длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, а сегменты крыла на 5'- и 3'-концах включают пять нуклеозидов 2'-МОЭ. Все цитозинового остатка в каждом гэдмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями.

[234]Идентифицированная позиция в **Таблице Г** и **Таблице Н** соответствует “сайту инициации”, т. е., 5'-нуклеозиду которому гэдмер комплементарен в модифицированных человеческих нуклеиновокислотных последовательностях SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 3. “#N/A” означает, что последовательность не сопоставляется с SEQ ID NO: 1 (например, если последовательность связывает участок соединения экзон-экзон, присутствующий только в природной мРНК).

Таблица Г. МОЭ-модифицированные АСО, комплементарные экзонам

15 **РНК АПНЦ**

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00031	59	ТССТТGGCСТТТ GAAAGTCC	250	19	19
АПНЦ_АСО_00033	81	ССААСАТТТGTС АСТТGCTC	251	181	13307
АПНЦ_АСО_00037	60	ССТТТСАТGAAT АСАТССАТ	252	1	1
АПНЦ_АСО_00038	67	ТССТТТСАТGAA ТАСАТССА	253	2	2
АПНЦ_АСО_00039	70	GTССТТТСАТGA АТАСАТСС	254	3	3
АПНЦ_АСО_00040	69	AGTССТТТСАТG ААТАСАТC	255	4	4
АПНЦ_АСО_00041	62	AAGTССТТТСАТ GAАТАСАТ	256	5	5
АПНЦ_АСО_00042	41	СТТGGCСТТТGA AAGTССТТ	257	17	17
АПНЦ_АСО_00043	60	ССТТGGCСТТТG AAAGTССТТ	258	18	18
АПНЦ_АСО_00044	63	СТССТТGGCСТТ TGAAAGTС	259	20	20
АПНЦ_АСО_00045	64	ССТССТТGGCСТ ТТGAAAGT	260	21	21
АПНЦ_АСО_00046	73	СССТССТТGGCC ТТТGAAAG	261	22	22
АПНЦ_АСО_00047	79	ТСССТССТТGGC СТТТGAAA	262	23	23

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00048	50	CTCCCTCCTTGG CSTTTGAA	263	24	24
АПНЦ_АСО_00049	61	ACTCCCTCCTTG GCSTTTGA	264	25	25
АПНЦ_АСО_00050	71	AACTCCCTCCTT GGCSTTTG	265	26	26
АПНЦ_АСО_00051	64	CAACTCCCTCCT TGGCSTTT	266	27	27
АПНЦ_АСО_00052	58	ACAACTCCCTCC TTGGCSTT	267	28	28
АПНЦ_АСО_00053	38	CACAACTCCCTC CTTGGCCT	268	29	29
АПНЦ_АСО_00054	82	CCACAACTCCCT CCTTGGCC	269	30	30
АПНЦ_АСО_00055	63	GCCACAACTCCC TCCTTGGC	270	31	31
АПНЦ_АСО_00056	72	AGCCACAACTCC CTCCTTGG	271	32	32
АПНЦ_АСО_00057	76	CAGCCACAACTC CCTCCTTG	272	33	33
АПНЦ_АСО_00058	72	GCAGCCACAACT CCCTCCTT	273	34	34
АПНЦ_АСО_00059	51	TCAGCAGCAGCC ACAACTCC	274	40	40
АПНЦ_АСО_00060	43	CTCAGCAGCAGC CACAACTC	275	41	41
АПНЦ_АСО_00061	36	TCTCAGCAGCAG CCACAACT	276	42	42
АПНЦ_АСО_00062	34	TTCTCAGCAGCA GCCACAAC	277	43	43
АПНЦ_АСО_00063	36	TTTCTCAGCAGC AGCCACAA	278	44	44
АПНЦ_АСО_00064	38	TTTTCTCAGCAG CAGCCACA	279	45	45
АПНЦ_АСО_00065	32	GTTTTCTCAGCA GCAGCCAC	280	46	46
АПНЦ_АСО_00066	49	GGTTTTCTCAGC AGCAGCCA	281	47	47
АПНЦ_АСО_00067	45	TGGTTTTCTCAG CAGCAGCC	282	48	48
АПНЦ_АСО_00068	35	TTGGTTTTCTCA GCAGCAGC	283	49	49
АПНЦ_АСО_00069	39	TTTGGTTTTCTC AGCAGCAG	284	50	50
АПНЦ_АСО_00070	60	GTTTGGTTTTCT CAGCAGCA	285	51	51
АПНЦ_АСО_00071	51	TGTTTGGTTTTC TCAGCAGC	286	52	52
АПНЦ_АСО_00072	34	CTGTTTGGTTTT CTCAGCAG	287	53	53

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00073	56	ССТГТТТGGТТТ ТСТСАГСА	288	54	54
АПНЦ_АСО_00074	48	СССТГТТТGGТТ ТТСТСАГС	289	55	55
АПНЦ_АСО_00075	53	АСССТГТТТGGТ ТТТСТСАГ	290	56	56
АПНЦ_АСО_00076	65	САСССТГТТТGG ТТТТСТСА	291	57	57
АПНЦ_АСО_00077	62	АСАСССТГТТТG ГТТТТСТС	292	58	58
АПНЦ_АСО_00078	63	САСАСССТГТТТ GGТТТТСТ	293	59	59
АПНЦ_АСО_00079	64	ССАСАСССТГТТ ТGGТТТТС	294	60	60
АПНЦ_АСО_00080	82	GCCАСАСССТGT ТТGGТТТТ	295	61	61
АПНЦ_АСО_00081	59	TGCCАСАСССТG ТТТGGТТТ	296	62	62
АПНЦ_АСО_00082	50	СТGCCАСАСССТ ГТТТGGТТ	297	63	63
АПНЦ_АСО_00083	59	ТСТGCCАСАССС ТГТТТGGТ	298	64	64
АПНЦ_АСО_00084	39	ТТСТGCCАСАСС СТГТТТGG	299	65	65
АПНЦ_АСО_00085	54	СТТСТGCCАСАС ССТГТТТG	300	66	66
АПНЦ_АСО_00086	56	GСТТСТGCCАСА СССТГТТТ	301	67	67
АПНЦ_АСО_00087	67	TGСТТСТGCCАС АСССТГТТ	302	68	68
АПНЦ_АСО_00088	65	СТGСТТСТGCCА САСССТGT	303	69	69
АПНЦ_АСО_00089	71	GСТGСТТСТGCC АСАСССТG	304	70	70
АПНЦ_АСО_00090	70	TGСТGСТТСТGC САСАСССТ	305	71	71
АПНЦ_АСО_00091	78	СТGСТGСТТСТG ССАСАССС	306	72	72
АПНЦ_АСО_00092	63	ССТGСТGСТТСТ GCCАСАСС	307	73	73
АПНЦ_АСО_00093	63	ТССТGСТGСТТС TGCCАСАС	308	74	74
АПНЦ_АСО_00094	50	ТТСССТGСТGСТТ СТGCCАСА	309	75	75
АПНЦ_АСО_00095	49	ТТТСССТGСТGCT ТСТGCCАС	310	76	76
АПНЦ_АСО_00096	41	СТТТСССТGCTGC ТТСТGCCА	311	77	77
АПНЦ_АСО_00097	37	ТСТТТСССТGCTG СТТСТGCC	312	78	78

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00098	48	GTCTTTCCTGCT GCTTCTGC	313	79	79
АПНЦ_ACO_00099	45	TGTCTTTCCTGC TGCTTCTG	314	80	80
АПНЦ_ACO_00100	55	TTGTCTTTCCTG CTGCTTCT	315	81	81
АПНЦ_ACO_00101	43	TTTGTCTTTCCT GCTGCTTC	316	82	82
АПНЦ_ACO_00102	35	TTTTGTCTTTCC TGCTGCTT	317	83	83
АПНЦ_ACO_00103	45	CTTTTGTCTTTC CTGCTGCT	318	84	84
АПНЦ_ACO_00104	49	TCTTTTGTCTTT CCTGCTGC	319	85	85
АПНЦ_ACO_00105	49	CTCTTTTGTCTT TCCTGCTG	320	86	86
АПНЦ_ACO_00106	64	CCTCTTTTGTCT TTCCTGCT	321	87	87
АПНЦ_ACO_00107	68	CCCTCTTTTGTG TTTCCTGC	322	88	88
АПНЦ_ACO_00108	56	ACCCTCTTTTGT CTTTCCTG	323	89	89
АПНЦ_ACO_00109	53	CACCCTCTTTTG TCTTTCCT	324	90	90
АПНЦ_ACO_00110	41	ACACCCTCTTTT GTCTTTC	325	91	91
АПНЦ_ACO_00111	41	AACACCCTCTTT TGTCTTTC	326	92	92
АПНЦ_ACO_00112	34	GAACACCCTCTT TTGTCTTT	327	93	93
АПНЦ_ACO_00113	40	AGAACACCCTCT TTTGTCTT	328	94	94
АПНЦ_ACO_00114	48	GAGAACACCCTC TTTTGTCT	329	95	95
АПНЦ_ACO_00115	45	CCTACATAGAGA ACACCCTC	330	103	103
АПНЦ_ACO_00116	75	GCCTACATAGAG AACACCCT	331	104	#N/A
АПНЦ_ACO_00117	66	AGCCTACATAGA GAACACCC	332	105	#N/A
АПНЦ_ACO_00118	57	GAGCCTACATAG AGAACACC	333	106	#N/A
АПНЦ_ACO_00119	59	GGAGCCTACATA GAGAACAC	334	107	#N/A
АПНЦ_ACO_00120	45	TGGAGCCTACAT AGAGAACA	335	108	#N/A
АПНЦ_ACO_00121	49	TTGGAGCCTACA TAGAGAAC	336	109	#N/A
АПНЦ_ACO_00122	33	TTTGGAGCCTAC ATAGAGAA	337	110	#N/A

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00123	36	TTTTGGAGCCTA CATAGAGA	338	111	#N/A
АПНЦ_ACO_00124	35	GTTTTGGAGCCT ACATAGAG	339	112	#N/A
АПНЦ_ACO_00125	51	GGTTTTGGAGCC TACATAGA	340	113	#N/A
АПНЦ_ACO_00126	60	TGGTTTTGGAGC CTACATAG	341	114	#N/A
АПНЦ_ACO_00127	56	TTGGTTTTGGAG CCTACATA	342	115	#N/A
АПНЦ_ACO_00128	55	CTTGGTTTTGGA GCCTACAT	343	116	#N/A
АПНЦ_ACO_00129	59	CCTTGGTTTTGG AGCCTACA	344	117	7488
АПНЦ_ACO_00130	62	TCCTTGGTTTTG GAGCCTAC	345	118	7489
АПНЦ_ACO_00131	50	ACTCCCTCCTTG GTTTTGGA	346	124	7495
АПНЦ_ACO_00132	53	CACTCCCTCCTT GGTTTTGG	347	125	7496
АПНЦ_ACO_00133	69	CCACTCCCTCCT TGGTTTTG	348	126	7497
АПНЦ_ACO_00134	74	TCAGCCACTGTT GCCACACC	349	151	#N/A
АПНЦ_ACO_00135	74	CTCAGCCACTGT TGCCACAC	350	152	#N/A
АПНЦ_ACO_00136	60	TCTCAGCCACTG TTGCCACA	351	153	#N/A
АПНЦ_ACO_00137	52	TTCTCAGCCACT GTTGCCAC	352	154	#N/A
АПНЦ_ACO_00138	64	CTTCTCAGCCAC TGTTGCCA	353	155	#N/A
АПНЦ_ACO_00139	62	TCTTCTCAGCCA CTGTTGCC	354	156	#N/A
АПНЦ_ACO_00140	69	GTCTTCTCAGCC ACTGTTGC	355	157	#N/A
АПНЦ_ACO_00141	71	GGTCTTCTCAGC CACTGTTG	356	158	#N/A
АПНЦ_ACO_00142	68	TGGTCTTCTCAG CCTGTTG	357	159	#N/A
АПНЦ_ACO_00143	58	TTGGTCTTCTCA GCCACTGT	358	160	#N/A
АПНЦ_ACO_00144	40	TTTGGTCTTCTC AGCCACTG	359	161	13287
АПНЦ_ACO_00145	65	CTTGCTCTTTGG TCTTCTCA	360	168	13294
АПНЦ_ACO_00146	62	ACTTGCTCTTTG GTCTTCTC	361	169	13295
АПНЦ_ACO_00147	72	TGTCACTTGCTC TTTGGTCT	362	173	13299

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00148	70	TTGTCACTTGCTCTTTGGTC	363	174	13300
АПНЦ_ACO_00149	51	TTTGTCACTTGCCTTTGGT	364	175	13301
АПНЦ_ACO_00150	57	ATTTGTCACTTGCTCTTTGG	365	176	13302
АПНЦ_ACO_00151	59	CATTTGTCACTTGCTCTTTG	366	177	13303
АПНЦ_ACO_00152	60	ACATTTGTCACTTGCTCTTT	367	178	13304
АПНЦ_ACO_00153	71	AACATTTGTCACTTGCTCTT	368	179	13305
АПНЦ_ACO_00154	74	CAACATTTGTCACTTGCTCT	369	180	13306
АПНЦ_ACO_00155	80	TCCAACATTTGTCACTTGCT	370	182	13308
АПНЦ_ACO_00156	76	CTCCAACATTTGTCACTTGCT	371	183	13309
АПНЦ_ACO_00157	77	CTCCTCCAACATTTGTCACT	372	186	13312
АПНЦ_ACO_00158	70	GTCCTCCAACATTTGTCACT	373	187	13313
АПНЦ_ACO_00159	66	GCTGTCAACCCGTCACCAC	374	208	13334
АПНЦ_ACO_00160	48	TGCTGTCAACCCGTCACCA	375	209	13335
АПНЦ_ACO_00161	63	CTGCTGTCAACCCGTCACC	376	210	13336
АПНЦ_ACO_00162	67	ACTGCTGTCAACCCGTCACC	377	211	13337
АПНЦ_ACO_00163	55	TACTGCTGTCAACCCGTCAC	378	212	13338
АПНЦ_ACO_00164	51	CTACTGCTGTCAACCCGTC	379	213	13339
АПНЦ_ACO_00165	70	GCTACTGCTGTCAACCCCGT	380	214	13340
АПНЦ_ACO_00166	69	GGCTACTGCTGTCAACCCCG	381	215	13341
АПНЦ_ACO_00167	52	GGGCTACTGCTGTCAACCC	382	216	13342
АПНЦ_ACO_00168	45	TGGGCTACTGCTGTCAACCC	383	217	13343
АПНЦ_ACO_00169	6	CTGGGCTACTGCTGTCAAC	384	218	13344
АПНЦ_ACO_00170	29	TCTGGGCTACTGCTGTCAAC	385	219	13345
АПНЦ_ACO_00171	29	TTCTGGGCTACTGCTGTCAAC	386	220	13346
АПНЦ_ACO_00172	12	CTTCTGGGCTACTGCTGTCA	387	221	13347

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00173	24	ТСТТСТGGGСТА СТГСТГТС	388	222	13348
АПНЦ_АСО_00174	39	GTCTTCTGGGCT ACTGCTGT	389	223	13349
АПНЦ_АСО_00175	44	TGTCTTCTGGGC ТАСТГСТГ	390	224	13350
АПНЦ_АСО_00176	36	СТГТСТТСТGGG СТАСТГСТ	391	225	13351
АПНЦ_АСО_00177	38	ACTGTCTTCTGG GСТАСТГТС	392	226	13352
АПНЦ_АСО_00178	43	CACTGTCTTCTG GGСТАСТГ	393	227	13353
АПНЦ_АСО_00179	66	CCACTGTCTTCT GGGСТАСТ	394	228	13354
АПНЦ_АСО_00180	34	TCCACTGTCTTC TGGGСТАС	395	229	13355
АПНЦ_АСО_00181	61	CTCCACTGTCTT CTGGGСТА	396	230	13356
АПНЦ_АСО_00182	36	CCTCCACTGTCT TCTGGGCT	397	231	13357
АПНЦ_АСО_00183	45	CCCTCCACTGTC TTCTGGGC	398	232	13358
АПНЦ_АСО_00184	42	TCCCTCCACTGT CTTCTGGG	399	233	13359
АПНЦ_АСО_00185	62	CTCCCTCCACTG TCTTCTGG	400	234	13360
АПНЦ_АСО_00186	80	GCTCCCTCCACT GTCTTCTG	401	235	13361
АПНЦ_АСО_00187	79	TGCTCCCTCCAC TGTCTTCT	402	236	13362
АПНЦ_АСО_00188	83	CTGCTCCCTCCA CTGTCTTC	403	237	13363
АПНЦ_АСО_00189	80	CCCTGCTCCCTC CACTGTCT	404	239	13365
АПНЦ_АСО_00190	77	TCCCTGCTCCCT CCACTGTC	405	240	13366
АПНЦ_АСО_00191	39	CTCCCTGCTCCC TCCACTGT	406	241	13367
АПНЦ_АСО_00192	88	GCTCCCTGCTCC CTCCACTG	407	242	13368
АПНЦ_АСО_00193	86	TGCTCCCTGCTC CCTCCACT	408	243	13369
АПНЦ_АСО_00194	78	ATGCTCCCTGCT CCCTCCAC	409	244	13370
АПНЦ_АСО_00195	78	AATGCTCCCTGC TCCCTCCA	410	245	13371
АПНЦ_АСО_00196	41	CAATGCTCCCTG CTCCCTCC	411	246	13372
АПНЦ_АСО_00197	62	GCAATGCTCCCT GCTCCCTC	412	247	13373

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00198	64	TGCAATGCTCCC TGCTCCCT	413	248	13374
АПНЦ_АСО_00199	73	CTGCAATGCTCC CTGCTCCC	414	249	13375
АПНЦ_АСО_00200	52	GCTGCAATGCTC CCTGCTCC	415	250	13376
АПНЦ_АСО_00201	14	TGCTGCAATGCT CCCTGCTC	416	251	13377
АПНЦ_АСО_00202	40	CTGCTGCAATGC TCCCTGCT	417	252	13378
АПНЦ_АСО_00203	58	GCTGCTGCAATG CTCCCTGC	418	253	13379
АПНЦ_АСО_00204	26	GGCTGCTGCAAT GCTCCCTG	419	254	13380
АПНЦ_АСО_00205	34	TGGCTGCTGCAA TGCTCCCT	420	255	13381
АПНЦ_АСО_00206	33	GTGGCTGCTGCA ATGCTCCC	421	256	13382
АПНЦ_АСО_00207	28	AGTGGCTGCTGC AATGCTCC	422	257	13383
АПНЦ_АСО_00208	19	CAGTGGCTGCTG CAATGCTC	423	258	13384
АПНЦ_АСО_00209	31	CCAGTGGCTGCT GCAATGCT	424	259	13385
АПНЦ_АСО_00210	36	GCCAGTGGCTGC TGCAATGC	425	260	13386
АПНЦ_АСО_00211	48	GCCCAACTGGTC CTTTTTGA	426	284	13410
АПНЦ_АСО_00212	41	TGCCCAACTGGT CCTTTTTG	427	285	13411
АПНЦ_АСО_00213	32	TTGCCCAACTGG TCCTTTTT	428	286	13412
АПНЦ_АСО_00214	26	CTTGCCCAACTG GTCCTTTTT	429	287	13413
АПНЦ_АСО_00215	78	TCTTGCCCAACT GGTCCTTT	430	288	#N/A
АПНЦ_АСО_00216	34	TTCTTGCCCAAC TGGTCCTT	431	289	#N/A
АПНЦ_АСО_00217	39	ATTCTTGCCCAA CTGGTCCT	432	290	#N/A
АПНЦ_АСО_00218	35	CATTCTTGCCCA ACTGGTCC	433	291	#N/A
АПНЦ_АСО_00219	36	TCATTCTTGCCC AACTGGTC	434	292	#N/A
АПНЦ_АСО_00220	50	TTCA TTCTTGCC CAACTGGT	435	293	#N/A
АПНЦ_АСО_00221	51	CTTCA TTCTTGCC CCA ACTGG	436	294	#N/A
АПНЦ_АСО_00222	45	TCTTCA TTCTTG CCCAACTG	437	295	#N/A

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00223	43	TTCTTCATTCTT GCCCAACT	438	296	#N/A
АПНЦ_ACO_00224	32	CTTCTTCATTCT TGCCCAAC	439	297	#N/A
АПНЦ_ACO_00225	32	CTTCTTCATTTC TTGCCCAA	440	298	#N/A
АПНЦ_ACO_00226	45	TCCTTCTTCATT CTTGCCCA	441	299	#N/A
АПНЦ_ACO_00227	49	CTCCTTCTTCAT TCTTGCCC	442	300	#N/A
АПНЦ_ACO_00228	62	GCTCCTTCTTCA TTCTTGCC	443	301	#N/A
АПНЦ_ACO_00229	54	GGCTCCTTCTTC ATTCTTGC	444	302	#N/A
АПНЦ_ACO_00230	53	GGGCTCCTTCTT CATTCTTG	445	303	#N/A
АПНЦ_ACO_00231	38	GGGGCTCCTTCT TCATTCTT	446	304	#N/A
АПНЦ_ACO_00232	37	TGGGGCTCCTTC TTCATTCT	447	305	106399
АПНЦ_ACO_00233	36	GTGGGGCTCCTT CTTCATTTC	448	306	106400
АПНЦ_ACO_00234	18	TGTGGGGCTCCT TCTTCATT	449	307	106401
АПНЦ_ACO_00235	15	CTGTGGGGCTCC TTCTTCAT	450	308	106402
АПНЦ_ACO_00236	44	CCTGTGGGGCTC CTTCTTCA	451	309	106403
АПНЦ_ACO_00237	44	TCCTGTGGGGCT CCTTCTTC	452	310	106404
АПНЦ_ACO_00238	29	TTCTGTGGGGCT TCCTTCTT	453	311	106405
АПНЦ_ACO_00239	40	CTTCTGTGGGG CTCCTTCT	454	312	106406
АПНЦ_ACO_00240	44	CCTTCTGTGGGG GCTCCTTC	455	313	106407
АПНЦ_ACO_00241	54	TCCTTCTGTGG GGCTCCTT	456	314	106408
АПНЦ_ACO_00242	35	TTCTTCTGTG GGGCTCCT	457	315	106409
АПНЦ_ACO_00243	34	ATTCTTCTGT GGGGCTCC	458	316	106410
АПНЦ_ACO_00244	27	AATTCCTTCTG TGGGGCTC	459	317	106411
АПНЦ_ACO_00245	0	GAATTCCTTCT GTGGGGCT	460	318	106412
АПНЦ_ACO_00246	0	AGAATTCCTTCC TGTGGGGC	461	319	106413
АПНЦ_ACO_00247	11	AGGATCCACAGG CATATCTT	462	341	106435

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00248	17	CAGGATCCACAGGCATATCT	463	342	106436
АПНЦ_ACO_00249	34	TCAGGATCCACAGGCATATC	464	343	106437
АПНЦ_ACO_00250	50	GTCAGGATCCACAGGCATAT	465	344	106438
АПНЦ_ACO_00251	38	TGTCAGGATCCACAGGCATA	466	345	106439
АПНЦ_ACO_00252	40	TTGTTCAGGATCCACAGGCAT	467	346	106440
АПНЦ_ACO_00253	48	AGCCTCATTTGTCAGGATCCA	468	353	106447
АПНЦ_ACO_00254	39	AAGCCTCATTTGTTCAGGATCC	469	354	106448
АПНЦ_ACO_00255	29	TAAGCCTCATTTGTCAGGATC	470	355	106449
АПНЦ_ACO_00256	20	ATAAGCCTCATTTGTCAGGAT	471	356	106450
АПНЦ_ACO_00257	37	CATAAGCCTCATTTGTCAGGA	472	357	106451
АПНЦ_ACO_00258	27	GCATTTTCATAAGCCTCATTTG	473	363	106457
АПНЦ_ACO_00259	26	GGCATTTTCATAAGCCTCATTT	474	364	106458
АПНЦ_ACO_00260	0	CAGAAGGCATTTTCATAAGCC	475	369	106463
АПНЦ_ACO_00261	14	TCAGAAGGCATTTTCATAAGC	476	370	106464
АПНЦ_ACO_00262	12	CTCAGAAGGCATTTTCATAAG	477	371	106465
АПНЦ_ACO_00263	28	CCTCAGAAGGCATTTTCATAA	478	372	106466
АПНЦ_ACO_00264	17	TCCTCAGAAGGCATTTTCATA	479	373	#N/A
АПНЦ_ACO_00265	1	TTCTCAGAAGGCATTTTCAT	480	374	#N/A
АПНЦ_ACO_00266	36	CTTGATACCCTTCCTCAGAA	481	384	#N/A
АПНЦ_ACO_00267	31	TCTTGATACCCTTCCTCAGA	482	385	#N/A
АПНЦ_ACO_00268	44	GTCTTGATACCTTCCTCAG	483	386	#N/A
АПНЦ_ACO_00269	51	AGTCTTGATACCTTCCTCA	484	387	#N/A
АПНЦ_ACO_00270	41	TAGTCTTGATACCTTCCTC	485	388	#N/A
АПНЦ_ACO_00271	61	GTAGTCTTGATACCTTCCT	486	389	109018
АПНЦ_ACO_00272	59	CGTAGTCTTGATACCTTC	49	390	109019

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00273	80	TCGTAGTCTTGA TACCCTTC	487	391	109020
АПНЦ_АСО_00274	51	TTCGTAGTCTTG ATACCCTT	488	392	109021
АПНЦ_АСО_00275	59	GTTCGTAGTCTT GATACCCT	50	393	109022
АПНЦ_АСО_00276	39	GGTTCGTAGTCT TGATACCC	51	394	109023
АПНЦ_АСО_00277	27	AGGTTCGTAGTC TTGATACC	52	395	109024
АПНЦ_АСО_00278	50	CAGGTTCGTAGT CTTGATAC	53	396	109025
АПНЦ_АСО_00279	32	TCAGGTTCGTAG TCTTGATA	489	397	109026
АПНЦ_АСО_00280	28	TTCAGGTTCGTA GTCTTGAT	54	398	109027
АПНЦ_АСО_00281	66	CTTCAGGTTCGT AGTCTTGA	490	399	109028
АПНЦ_АСО_00282	54	GCTTCAGGTTCG TAGTCTTG	491	400	109029
АПНЦ_АСО_00283	38	GGCTTCAGGTTC GTAGTCTT	492	401	109030
АПНЦ_АСО_00284	7	AGGCTTCAGGTT CGTAGTCT	493	402	109031
АПНЦ_АСО_00285	31	TAGGCTTCAGGT TCGTAGTC	494	403	#N/A
АПНЦ_АСО_00286	67	TTAGGCTTCAGG TTCGTAGT	495	404	#N/A

Таблица Н. МОЭ-модифицированные АСО, комплементарные интронам РНК АПНЦ

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00446	32	TACCTCTGACTCAGTCCACC	496	243
АПНЦ_АСО_00447	37	ATACCTCTGACTCAGTCCAC	497	244
АПНЦ_АСО_00448	38	ACAGGGGCATATCAAAGTCA	498	547
АПНЦ_АСО_00449	59	CCCTCAAGCACTTTTCTCTG	499	671
АПНЦ_АСО_00450	58	CAGCCCTCAAGCACTTTTCT	500	674
АПНЦ_АСО_00451	45	TCAGCTAGGCAACTCAATGT	501	1058
АПНЦ_АСО_00452	45	TGTTTTAGCTAGGCAACTCA	502	1062
АПНЦ_АСО_00453	59	ACAAGACAATTCCAGCCAC	503	2298
АПНЦ_АСО_00454	65	TGGTTTGTGTGATTAGTGCA	504	2358
АПНЦ_АСО_00455	17	GGGAAGTGATGCTCAGAGAT	505	2438
АПНЦ_АСО_00456	44	GAGTGGAGAAGAAGGTCAGA	506	3188
АПНЦ_АСО_00457	61	AAAAGAGCACAGAGTGGAGA	507	3199
АПНЦ_АСО_00458	61	CCCAACCTCAAAAGAGCACA	508	3208
АПНЦ_АСО_00459	52	TCCCAACCTCAAAAGAGCAC	509	3209

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00460	4	TTCCCAACCTCAAAAAGAGCA	510	3210
АПНЦ_ACO_00461	20	CTTCCCAACCTCAAAAAGAGC	511	3211
АПНЦ_ACO_00462	75	CTTGTCTTCCCAACCTCAAAA	512	3216
АПНЦ_ACO_00463	69	ATCTTGTCTTCCCAACCTCA	513	3218
АПНЦ_ACO_00464	48	CCCTTGCCACAAAAACAACA	514	4049
АПНЦ_ACO_00465	38	GCCCTTGCCACAAAAACAACA	515	4050
АПНЦ_ACO_00466	36	TGCCCTTGCCACAAAAACAACA	516	4051
АПНЦ_ACO_00467	46	GCTGCCCTTGCCACAAAAACAACA	517	4053
АПНЦ_ACO_00468	75	TGGATTTTAGCTGCCCTTGC	518	4062
АПНЦ_ACO_00469	22	TGCTTGGAATCCCAGTGCTT	519	4965
АПНЦ_ACO_00470	47	TTGCTTGGAATCCCAGTGCTT	520	4966
АПНЦ_ACO_00471	48	CTTGTCTTGGAATCCCAGTGCT	521	4967
АПНЦ_ACO_00472	57	AGAGGCTGACAAGGGTAAGA	522	5403
АПНЦ_ACO_00473	61	GGGCATTGCTGTCTGTATGA	523	5909
АПНЦ_ACO_00474	78	GCAGTGACAACATCCTCAGG	524	6106
АПНЦ_ACO_00475	82	CAGCAGTGACAACATCCTCA	525	6108
АПНЦ_ACO_00476	49	AATTGCAGCAGTGACAACAT	526	6113
АПНЦ_ACO_00477	61	TGAATTGCAGCAGTGACAACA	527	6115
АПНЦ_ACO_00478	64	CTGGGACACCTTCACTCTTT	528	6209
АПНЦ_ACO_00479	71	CCCTTTGTTCCACATCACA	529	7210
АПНЦ_ACO_00480	52	CCCCTTTGTTCCACATCAC	530	7211
АПНЦ_ACO_00481	67	TCCCCTTTGTTCCACATCA	531	7212
АПНЦ_ACO_00482	75	ATCCCCTTTGTTCCACATC	532	7213
АПНЦ_ACO_00483	60	TATCCCCTTTGTTCCACAT	533	7214
АПНЦ_ACO_00484	69	TTATCCCCTTTGTTCCACACA	534	7215
АПНЦ_ACO_00485	49	AGCTTACCTGTTGCCACACC	535	7522
АПНЦ_ACO_00486	22	GAGCTTACCTGTTGCCACAC	536	7523
АПНЦ_ACO_00487	0	GGAGCTTACCTGTTGCCACA	537	7524
АПНЦ_ACO_00488	0	TGGAGCTTACCTGTTGCCAC	538	7525
АПНЦ_ACO_00489	62	TGGGCCACACTAATCACTAG	539	7579
АПНЦ_ACO_00490	56	ACTGGGCCACACTAATCACT	540	7581
АПНЦ_ACO_00491	39	ATACTGGGCCACACTAATCA	541	7583
АПНЦ_ACO_00492	66	TTTCTGGCACTCTCATCCTC	542	8181
АПНЦ_ACO_00493	37	CAGAGCCCATTAAGGTGCA	543	8791
АПНЦ_ACO_00494	46	ACAGAGCCCATTAAGGTGC	544	8792
АПНЦ_ACO_00495	28	AACAGAGCCCATTAAGGTG	545	8793
АПНЦ_ACO_00496	12	CAACAGAGCCCATTAAGGT	546	8794
АПНЦ_ACO_00497	27	GCAACAGAGCCCATTAAGG	547	8795
АПНЦ_ACO_00498	37	TGCAACAGAGCCCATTAAG	548	8796
АПНЦ_ACO_00499	43	TTGCAACAGAGCCCATTA	549	8797
АПНЦ_ACO_00500	45	ATTGCAACAGAGCCCATTA	550	8798
АПНЦ_ACO_00501	52	GATTGCAACAGAGCCCATTA	551	8799
АПНЦ_ACO_00502	55	GGATTGCAACAGAGCCCAT	552	8800
АПНЦ_ACO_00503	49	TGGATTGCAACAGAGCCCAT	553	8801
АПНЦ_ACO_00504	36	TTGGATTGCAACAGAGCCCA	554	8802
АПНЦ_ACO_00505	75	CTCATGGGTTCTTCTCAAC	555	8980
АПНЦ_ACO_00506	63	ACCTCATGGGTTCTTCTCA	556	8982
АПНЦ_ACO_00507	40	TCTACTACTGCCAGGGTGGT	557	9545
АПНЦ_ACO_00508	35	ACTCCCCAGATAAGCCTCAG	558	11985
АПНЦ_ACO_00509	0	TGGGGACACTCATCTAAGGA	559	12036
АПНЦ_ACO_00510	0	GAGAGTGGAGGATGGGGACA	560	12048

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00511	26	GAACAGTGGAGGAGAGTGGA	561	12059
АПНЦ_ACO_00512	26	GAGAACAGTGGAGGAGAGTG	562	12061
АПНЦ_ACO_00513	43	TCTCAGCCACTGGTACAAAT	563	13279
АПНЦ_ACO_00514	27	TTCTCAGCCACTGGTACAAA	564	13280
АПНЦ_ACO_00515	23	CAAGGGGAGGGTCAGGTAGC	565	13537
АПНЦ_ACO_00516	1	ACAAGGGGAGGGTCAGGTAG	566	13538
АПНЦ_ACO_00517	36	CACAAGGGGAGGGTCAGGTA	567	13539
АПНЦ_ACO_00518	80	GTCAGGGCAAGGGTATGCTT	568	14182
АПНЦ_ACO_00519	82	TGTCAGGGCAAGGGTATGCT	569	14183
АПНЦ_ACO_00520	80	CACTCTCATGGTGCCTACAT	570	14572
АПНЦ_ACO_00521	87	TTCACCTCATGGTGCCTAC	571	14574
АПНЦ_ACO_00522	80	TTTCACCTCATGGTGCCTA	572	14575
АПНЦ_ACO_00523	93	ATTTACCTCATGGTGCCT	573	14576
АПНЦ_ACO_00524	88	GGAAACTCTCCCAGACACTT	574	14624
АПНЦ_ACO_00525	91	TGGAAACTCTCCCAGACACT	575	14625
АПНЦ_ACO_00526	74	TCTTGGACTACCCACTTCCT	576	15415
АПНЦ_ACO_00527	79	GGGGAAGTGATATAGTGGCT	577	15480
АПНЦ_ACO_00528	66	TGGGGAAGTGATATAGTGGC	578	15481
АПНЦ_ACO_00529	68	AGACCCAAAGGAAGTAAGT	579	15515
АПНЦ_ACO_00530	95	GTACATGTTTCCCTGTTGCT	580	15596
АПНЦ_ACO_00531	84	AGGTGGTGTATGAGCAGAGA	581	15916
АПНЦ_ACO_00532	77	CAGGTGGTGTATGAGCAGAG	582	15917
АПНЦ_ACO_00533	67	GTCAGGTGGTGTATGAGCAG	583	15919
АПНЦ_ACO_00534	87	AGTCAGGTGGTGTATGAGCA	584	15920
АПНЦ_ACO_00535	88	CAGTCAGGTGGTGTATGAGC	585	15921
АПНЦ_ACO_00536	75	CCAGTCAGGTGGTGTATGAG	586	15922
АПНЦ_ACO_00537	94	CCGGTGCCATTACTCCCTTT	7	16401
АПНЦ_ACO_00538	74	TGGGATAGACCAAGTGTTCT	587	17009
АПНЦ_ACO_00539	92	GCAAGACACTGTTGAGGAGC	588	17029
АПНЦ_ACO_00540	82	ACAACCTGGCTAGCTATCCTT	589	17504
АПНЦ_ACO_00541	77	CACAACCTGGCTAGCTATCCT	590	17505
АПНЦ_ACO_00542	89	ACACAACCTGGCTAGCTATCC	591	17506
АПНЦ_ACO_00543	88	CACACAACCTGGCTAGCTATC	592	17507
АПНЦ_ACO_00544	92	CAGAGGGTCCATAACACTCA	593	17667
АПНЦ_ACO_00545	91	TCAGAGGGTCCATAACACTC	594	17668
АПНЦ_ACO_00546	83	TGTGACCTGTGCTTGTTTGT	595	17747
АПНЦ_ACO_00547	79	TTGCCTGTGACCTGTGCTTG	596	17752
АПНЦ_ACO_00548	87	GTCAAGCACAAAGGACAAGAA	597	17954
АПНЦ_ACO_00549	74	AGTCAAGCACAAAGGACAAGA	598	17955
АПНЦ_ACO_00550	70	AAGTCAAGCACAAAGGACAAG	599	17956
АПНЦ_ACO_00551	78	GAAGTCAAGCACAAAGGACA	600	17957
АПНЦ_ACO_00552	81	TGAAGTCAAGCACAAAGGACA	601	17958
АПНЦ_ACO_00553	76	TCTGAAGTCAAGCACAAAGGA	602	17960
АПНЦ_ACO_00554	99	GCAGTTCTATCCCCTCATC	4	18926
АПНЦ_ACO_00555	98	ATGCAGTTCTATCCCCTCA	603	18928
АПНЦ_ACO_00556	80	AAGGAACAAGGGAAGTGCAC	604	18983
АПНЦ_ACO_00557	82	GAAGGAACAAGGGAAGTGC	605	18984
АПНЦ_ACO_00558	83	TGAAGGAACAAGGGAAGTGC	606	18985
АПНЦ_ACO_00559	97	TCTGGCTCAGTATTCTTTGC	607	20158
АПНЦ_ACO_00560	92	CCCACATCTAAGCAGGAAGA	608	20258
АПНЦ_ACO_00561	71	CCATCATGCTGGATCAAACA	609	20946

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00562	89	GCCATCATGCTGGATCAAAC	610	20947
АПНЦ_ACO_00563	32	CTGGCCATCATGCTGGATCA	611	20950
АПНЦ_ACO_00564	86	TCACACTCCAACCCTGGGCA	612	21314
АПНЦ_ACO_00565	73	TTCACACTCCAACCCTGGGC	613	21315
АПНЦ_ACO_00566	63	CATTACACTCCAACCCTGG	614	21317
АПНЦ_ACO_00567	68	TCATTACACTCCAACCCTG	615	21318
АПНЦ_ACO_00568	95	GCAGATAAACCATCCCACCTT	11	22295
АПНЦ_ACO_00569	87	TGCAGATAAACCATCCCACCT	616	22296
АПНЦ_ACO_00570	92	TTGCAGATAAACCATCCCAC	8	22297
АПНЦ_ACO_00571	69	AGGCAGTTGTGGTAGGGTT	617	22602
АПНЦ_ACO_00572	66	GGTGTGTCTGAAAGCAGGA	618	22782
АПНЦ_ACO_00573	61	TGGTGTGTCTGAAAGCAGG	619	22783
АПНЦ_ACO_00574	70	TTGGTGTGTCTGAAAGCAG	620	22784
АПНЦ_ACO_00575	63	GGGAGAAGGGATTTTCAAGG	621	22882
АПНЦ_ACO_00576	89	AGTGCCAGACCCTTTCATTA	9	22932
АПНЦ_ACO_00577	96	CCAAGTGCCAGACCCTTTC	10	22935
АПНЦ_ACO_00578	79	TAGCATCCTTCCACACCATT	622	23408
АПНЦ_ACO_00579	93	AATAGCATCCTTCCACACCA	5	23410
АПНЦ_ACO_00580	94	CAATAGCATCCTTCCACACC	623	23411
АПНЦ_ACO_00581	89	CAATAGCATCCTTCCACACC	623	23412
АПНЦ_ACO_00582	55	AAATGCAAAATGGGCTTCAC	624	23563
АПНЦ_ACO_00583	82	TGCTTGTGGCCATGCTGGGG	625	23674
АПНЦ_ACO_00584	88	TGTGCTTGTGGCCATGCTGG	626	23676
АПНЦ_ACO_00585	79	TTGTGCTTGTGGCCATGCTG	627	23677
АПНЦ_ACO_00586	0	TTTGTGCTTGTGGCCATGCT	628	23678
АПНЦ_ACO_00587	88	TTTTGTGCTTGTGGCCATGC	629	23679
АПНЦ_ACO_00588	90	ATTTTGTGCTTGTGGCCATG	630	23680
АПНЦ_ACO_00589	59	ATGGATGGGTGGACAAATGG	631	24058
АПНЦ_ACO_00590	45	TGGATCAGATGGATGGGTGG	632	24066
АПНЦ_ACO_00591	75	ATGGATCAGATGGATGGGTG	633	24067
АПНЦ_ACO_00592	74	AATGGATCAGATGGATGGGT	634	24068
АПНЦ_ACO_00593	85	CTTGGGCTGGACTTTTTTTC	635	26606
АПНЦ_ACO_00594	67	GTCACCTGGATGGTTGGGAGC	636	26998
АПНЦ_ACO_00595	64	GGTCACTGGATGGTTGGGAG	637	26999
АПНЦ_ACO_00596	70	AGGTCACTGGATGGTTGGGA	638	27000
АПНЦ_ACO_00597	61	GAGGTCACTGGATGGTTGGG	639	27001
АПНЦ_ACO_00598	55	AGAGGTCACTGGATGGTTGG	640	27002
АПНЦ_ACO_00599	78	TAAGAGGTCACTGGATGGTT	641	27004
АПНЦ_ACO_00600	70	GCAATGGAACACTGCTACAT	642	28023
АПНЦ_ACO_00601	70	TGCAATGGAACACTGCTACA	643	28024
АПНЦ_ACO_00602	68	TTGCAATGGAACACTGCTAC	644	28025
АПНЦ_ACO_00603	64	CTTGCAATGGAACACTGCTA	645	28026
АПНЦ_ACO_00604	64	TCTTGCAATGGAACACTGCT	646	28027
АПНЦ_ACO_00605	58	TTCTTGCAATGGAACACTGC	647	28028
АПНЦ_ACO_00606	63	CTTCTTGCAATGGAACACTG	648	28029
АПНЦ_ACO_00607	79	CCTCAAGCCATCTAGCTCAA	649	28593
АПНЦ_ACO_00608	73	CCCTCAAGCCATCTAGCTCA	650	28594
АПНЦ_ACO_00609	82	ACCCTCAAGCCATCTAGCTC	651	28595
АПНЦ_ACO_00610	69	GACCCTCAAGCCATCTAGCT	652	28596
АПНЦ_ACO_00611	86	TGACCCTCAAGCCATCTAGC	653	28597
АПНЦ_ACO_00612	71	ATGACCCTCAAGCCATCTAG	654	28598

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00613	88	CTATGACCCTCAAGCCATCT	655	28600
АПНЦ_ACO_00614	88	GCTATGACCCTCAAGCCATC	55	28601
АПНЦ_ACO_00615	66	CACCTTCAAACCCCTTTCAA	656	29753
АПНЦ_ACO_00616	74	TCACCTTCAAACCCCTTTCA	657	29754
АПНЦ_ACO_00617	83	ATCACCTTCAAACCCCTTTC	6	29755
АПНЦ_ACO_00618	69	AGGGATCACCTTCAAACCCC	658	29759
АПНЦ_ACO_00619	89	TGTTTTGCTGCTCGAATCAT	659	29794
АПНЦ_ACO_00620	54	TGAAGAACGAAGCAAGTTGT	660	30645
АПНЦ_ACO_00621	59	CTGAAGAACGAAGCAAGTTG	661	30646
АПНЦ_ACO_00622	60	AACTGAAGAACGAAGCAAGT	662	30648
АПНЦ_ACO_00623	70	CAACTAACCACGGCACAATT	56	30828
АПНЦ_ACO_00624	79	ACAACTAACCACGGCACAAT	663	30829
АПНЦ_ACO_00625	76	TACAACTAACCACGGCACAA	664	30830
АПНЦ_ACO_00626	87	GAGTTTTACCCAAGTGGCAC	665	33340
АПНЦ_ACO_00627	77	GGAGGAAAGTAAGGTCAGGT	666	34639
АПНЦ_ACO_00628	16	GGGAGGAAAGTAAGGTCAGG	667	34640
АПНЦ_ACO_00629	27	AGGGAGGAAAGTAAGGTCAG	668	34641
АПНЦ_ACO_00630	55	GAGGGAGGAAAGTAAGGTCA	669	34642
АПНЦ_ACO_00631	55	GGAGGGAGGAAAGTAAGGTC	670	34643
АПНЦ_ACO_00632	87	GAGTATTGTGTGTGCCCTTT	671	35204
АПНЦ_ACO_00633	74	TGAGTATTGTGTGTGCCCTT	672	35205
АПНЦ_ACO_00634	42	GGGAAGAGGAAAAGCTTGGA	673	35562
АПНЦ_ACO_00635	87	AGCAGAGATTATGGCAGAGA	674	36416
АПНЦ_ACO_00636	89	CACAAGTAGGCAGCACAGGT	675	37759
АПНЦ_ACO_00637	87	GCACAAGTAGGCAGCACAGG	676	37760
АПНЦ_ACO_00638	0	TGCACAAGTAGGCAGCACAG	677	37761
АПНЦ_ACO_00639	0	AGCAAGGAAACTACAGCCCA	678	38425
АПНЦ_ACO_00640	0	GCAATGGGATCCACCACAGC	679	38484
АПНЦ_ACO_00641	5	AGCAATGGGATCCACCACAG	680	38485
АПНЦ_ACO_00642	0	CAGCAATGGGATCCACCACA	681	38486
АПНЦ_ACO_00643	0	GCAGCAATGGGATCCACCAC	682	38487
АПНЦ_ACO_00644	8	AAGTTTTGGAGTGGAGGAGT	683	38845
АПНЦ_ACO_00645	0	GGAAAATATGGGGGCAACAG	684	39851
АПНЦ_ACO_00646	87	GGGAAAATATGGGGGCAACA	685	39852
АПНЦ_ACO_00647	82	GGGGAAAATATGGGGGCAAC	686	39853
АПНЦ_ACO_00648	93	AGGGGAAAATATGGGGGCAA	687	39854
АПНЦ_ACO_00649	87	GAGGGGAAAATATGGGGGCA	688	39855
АПНЦ_ACO_00650	90	CACCAACCAACCAGAGGGGA	689	39868
АПНЦ_ACO_00651	84	GCACCAACCAACCAGAGGGG	690	39869
АПНЦ_ACO_00652	65	AGCACCAACCAACCAGAGGG	691	39870
АПНЦ_ACO_00653	50	GAGCACCAACCAACCAGAGG	692	39871
АПНЦ_ACO_00654	32	CAAAAGAGAAGCAACCCACT	693	40413
АПНЦ_ACO_00655	52	GGGTCTCACTAGCCTAAAGT	694	42636
АПНЦ_ACO_00656	43	GGGGTCTCACTAGCCTAAAG	695	42637
АПНЦ_ACO_00657	8	AGTGTGAGAGGAGCAAGCTG	696	45030
АПНЦ_ACO_00658	54	GAGTCTCCATGAGCAATGCT	697	45715
АПНЦ_ACO_00659	75	CATTCCCAAGAGACCCAGAT	698	45873
АПНЦ_ACO_00660	73	CCATTCCCAAGAGACCCAGA	699	45874
АПНЦ_ACO_00661	83	ACCACCTGAGAACACTGAAT	700	46764
АПНЦ_ACO_00662	83	GACCACCTGAGAACACTGAA	701	46765
АПНЦ_ACO_00663	71	AGACCACCTGAGAACACTGA	702	46766

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00664	76	GAGACCACCTGAGAACACTG	703	46767
АПНЦ_ACO_00665	68	AGAGACCACCTGAGAACACT	704	46768
АПНЦ_ACO_00666	62	TAGAGACCACCTGAGAACAC	705	46769
АПНЦ_ACO_00667	72	CTAGAGACCACCTGAGAACA	706	46770
АПНЦ_ACO_00668	91	TGCCCAACTTACAATTCTCC	707	46929
АПНЦ_ACO_00669	80	ACTGCCATTGACCTCTGCTT	708	47247
АПНЦ_ACO_00670	85	CACTGCCATTGACCTCTGCT	709	47248
АПНЦ_ACO_00671	87	ACACTGCCATTGACCTCTGC	710	47249
АПНЦ_ACO_00672	74	CCACTTCACCCAGAATTCCT	711	47665
АПНЦ_ACO_00673	82	AAACACACTTCAGACCACAC	712	49443
АПНЦ_ACO_00674	79	AGCCGACATACATCTCCAAA	713	49732
АПНЦ_ACO_00675	73	TAGCCGACATACATCTCCAA	57	49733
АПНЦ_ACO_00676	91	GTCAATCAACTGCATCCAGA	714	50632
АПНЦ_ACO_00677	88	CTGTCAATCAACTGCATCCA	715	50634
АПНЦ_ACO_00678	88	GGCACTAGGAGACCCTGGGA	716	51765
АПНЦ_ACO_00679	83	CATGCATAAGCAGCCTGAGT	717	51841
АПНЦ_ACO_00680	78	GTCATCATGCATAAGCAGCC	718	51846
АПНЦ_ACO_00681	73	AACCCTTCTGTTCATCATGCA	719	51855
АПНЦ_ACO_00682	96	TGGGAACCCTTCTGTTCATCA	720	51859
АПНЦ_ACO_00683	97	AGGCAGGGCTAGACAAAATG	721	52064
АПНЦ_ACO_00684	97	GAGGCAGGGCTAGACAAAAT	722	52065
АПНЦ_ACO_00685	93	AGAGGCAGGGCTAGACAAA	723	52066
АПНЦ_ACO_00686	80	CAGAGGCAGGGCTAGACAAA	724	52067
АПНЦ_ACO_00687	61	GGCAATCAAGCCAAACAAT	725	52765
АПНЦ_ACO_00688	90	ACCCTGCTAGCCAGAAGAGA	726	59374
АПНЦ_ACO_00689	96	AACCCTGCTAGCCAGAAGAG	727	59375
АПНЦ_ACO_00690	87	AAACCCTGCTAGCCAGAAGA	728	59376
АПНЦ_ACO_00691	73	AGACCTAGTTCCCCCTGCCCC	729	60164
АПНЦ_ACO_00692	91	GAGACCTAGTTCCCCCTGCC	730	60165
АПНЦ_ACO_00693	87	CTGAGAGGGGTGCTTTTAAG	731	60196
АПНЦ_ACO_00694	69	TTCCTGAGAGGGGTGCTTTT	732	60199
АПНЦ_ACO_00695	52	TTCCTGAGAGGGGTGCTTT	733	60200
АПНЦ_ACO_00696	73	CCATGAAGCTTAACCCTCTC	734	60572
АПНЦ_ACO_00697	48	CCCATGAAGCTTAACCCTCT	735	60573
АПНЦ_ACO_00698	69	TCCCATGAAGCTTAACCCTC	736	60574
АПНЦ_ACO_00699	63	TCCCATGAAGCTTAACCCT	737	60575
АПНЦ_ACO_00700	72	ACCCTGCTGATTTCCCATGA	738	60586
АПНЦ_ACO_00701	47	CTACCCTGCTGATTTCCCAT	739	60588
АПНЦ_ACO_00702	30	ACTACCCTGCTGATTTCCCA	740	60589
АПНЦ_ACO_00703	53	AACTACCCTGCTGATTTCCC	741	60590
АПНЦ_ACO_00704	90	CSTTTTGACCCTCTGTTTGC	742	62701
АПНЦ_ACO_00705	85	GCACAATGCTTGAGAAGGTG	743	63958
АПНЦ_ACO_00706	78	CAATGGGAGACAGGAGCTAA	744	64029
АПНЦ_ACO_00707	62	ACAATGGGAGACAGGAGCTA	745	64030
АПНЦ_ACO_00708	85	GACAATGGGAGACAGGAGCT	746	64031
АПНЦ_ACO_00709	77	AGACAATGGGAGACAGGAGC	747	64032
АПНЦ_ACO_00710	90	CAGACAATGGGAGACAGGAG	748	64033
АПНЦ_ACO_00711	83	TCAGACAATGGGAGACAGGA	749	64034
АПНЦ_ACO_00712	65	CTCAGACAATGGGAGACAGG	750	64035
АПНЦ_ACO_00713	77	CAGCTCTCAGACAATGGGAG	751	64040
АПНЦ_ACO_00714	37	GCAGCTCTCAGACAATGGGA	752	64041

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00715	70	GGCAGCTCTCAGACAATGGG	753	64042
АПНЦ_ACO_00716	77	ATATCCTAGTGGCAGCTCTC	754	64052
АПНЦ_ACO_00717	74	CCCACCTAGCCTTCTTATCT	755	64443
АПНЦ_ACO_00718	68	ACCCACCTAGCCTTCTTATC	756	64444
АПНЦ_ACO_00719	78	CACCCACCTAGCCTTCTTAT	757	64445
АПНЦ_ACO_00720	73	GCACCCACCTAGCCTTCTTA	758	64446
АПНЦ_ACO_00721	39	AGCACCCACCTAGCCTTCTT	759	64447
АПНЦ_ACO_00722	57	GAGCACCCACCTAGCCTTCT	760	64448
АПНЦ_ACO_00723	72	AGAGCACCCACCTAGCCTTC	761	64449
АПНЦ_ACO_00724	77	GAGAGCACCCACCTAGCCTT	762	64450
АПНЦ_ACO_00725	78	CACAAAGCAGATTGCCAGCA	763	64943
АПНЦ_ACO_00726	81	TCATAGATTTCCAAGGCTGC	764	65064
АПНЦ_ACO_00727	79	CCAAAACCTGCAACAGACCCT	765	65429
АПНЦ_ACO_00728	84	TCCAAAACCTGCAACAGACCC	766	65430
АПНЦ_ACO_00729	83	TTCCAAAACCTGCAACAGACC	767	65431
АПНЦ_ACO_00730	82	TTCCCACTGCCTACCAGCCC	768	65642
АПНЦ_ACO_00731	87	CTTCCCACTGCCTACCAGCC	769	65643
АПНЦ_ACO_00732	75	CACACGAATGCACACACATG	770	65742
АПНЦ_ACO_00733	95	ACACACGAATGCACACACAT	771	65743
АПНЦ_ACO_00734	0	GACACACGAATGCACACACA	772	65744
АПНЦ_ACO_00735	1	GGACACACGAATGCACACAC	773	65745
АПНЦ_ACO_00736	4	CTCACCATTCCTCTGTACCT	774	66341
АПНЦ_ACO_00737	0	AAGGGAGGTCTGAAACCAA	775	66718
АПНЦ_ACO_00738	0	CAAGGGAGGTCTGAAACCA	776	66719
АПНЦ_ACO_00739	0	TAACCAACTCTCAGAGCCCA	777	69419
АПНЦ_ACO_00740	0	TTAACCAACTCTCAGAGCCC	778	69420
АПНЦ_ACO_00741	6	CTTCCCTCAGCAACAGGCGC	779	69455
АПНЦ_ACO_00742	54	CCTCTTGCCTCCTGTCAATT	780	69612
АПНЦ_ACO_00743	65	GGAAGGACCTGCTGATCTAA	781	71345
АПНЦ_ACO_00744	95	GGGAAGGACCTGCTGATCTA	782	71346
АПНЦ_ACO_00745	83	AGGGAAGGACCTGCTGATCT	783	71347
АПНЦ_ACO_00746	67	GAGGGAAGGACCTGCTGATC	784	71348
АПНЦ_ACO_00747	76	GGAGGGAAGGACCTGCTGAT	785	71349
АПНЦ_ACO_00748	66	TGGAGGGAAGGACCTGCTGA	786	71350
АПНЦ_ACO_00749	79	GGAGATGCAGGGAAGAGTAA	787	71734
АПНЦ_ACO_00750	63	TGGAGATGCAGGGAAGAGTA	788	71735
АПНЦ_ACO_00751	93	AAGGGCAACTAACCAACAGA	789	71917
АПНЦ_ACO_00752	79	ATATCTGTAACCACGCCCTT	790	72246
АПНЦ_ACO_00753	76	CATATCTGTAACCACGCCCT	791	72247
АПНЦ_ACO_00754	70	ACATATCTGTAACCACGCC	792	72248
АПНЦ_ACO_00755	63	AACATATCTGTAACCACGCC	793	72249
АПНЦ_ACO_00756	59	AATGCCCCACTAAGAAACCA	794	72621
АПНЦ_ACO_00757	69	AAATGCCCCACTAAGAAACC	795	72622
АПНЦ_ACO_00758	76	GTTGTGGCTTTGATCTGGTT	796	73343
АПНЦ_ACO_00759	82	AGTTGTGGCTTTGATCTGGT	797	73344
АПНЦ_ACO_00760	90	CTCAAGGTGCCATATCTGAG	798	73362
АПНЦ_ACO_00761	89	TCTCAAGGTGCCATATCTGA	799	73363
АПНЦ_ACO_00762	94	CAGGGACTGACACAGAGACC	800	73481
АПНЦ_ACO_00763	97	CCAGGGACTGACACAGAGAC	801	73482
АПНЦ_ACO_00764	79	GCCAGGGACTGACACAGAGA	802	73483
АПНЦ_ACO_00765	76	AGCCAGGGACTGACACAGAG	803	73484

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00766	89	GGAAGTCAACTGCTGGAAAA	804	73895
АПНЦ_ACO_00767	91	TGGAAGTCAACTGCTGGAAA	805	73896
АПНЦ_ACO_00768	92	CTGGAAGTCAACTGCTGGAA	806	73897
АПНЦ_ACO_00769	92	ACTGGAAGTCAACTGCTGGA	807	73898
АПНЦ_ACO_00770	58	CACTGGAAGTCAACTGCTGG	808	73899
АПНЦ_ACO_00771	65	GCACTGGAAGTCAACTGCTG	809	73900
АПНЦ_ACO_00772	72	TGCACTGGAAGTCAACTGCT	810	73901
АПНЦ_ACO_00773	71	TTGCACTGGAAGTCAACTGC	811	73902
АПНЦ_ACO_00774	92	GCTACCATGCTACATTGCTC	812	76048
АПНЦ_ACO_00775	92	GGCTACCATGCTACATTGCT	813	76049
АПНЦ_ACO_00776	90	TGTGTGCTTTGATATGGCTT	814	76506
АПНЦ_ACO_00777	86	CTTTGGTCTGTGCTGGCTGC	815	76797
АПНЦ_ACO_00778	86	ACTTTGGTCTGTGCTGGCTG	816	76798
АПНЦ_ACO_00779	88	CAAAACTGTCAACTCTGCCA	817	78391
АПНЦ_ACO_00780	86	CCAAAACCTGTCAACTCTGCC	818	78392
АПНЦ_ACO_00781	84	CTCTTCAGCCCTAGTCTCTT	819	78999
АПНЦ_ACO_00782	78	TCTCTTCAGCCCTAGTCTCT	820	79000
АПНЦ_ACO_00783	56	GCTAATGGGCAAGCAAAAAA	821	79504
АПНЦ_ACO_00784	73	AGCTAATGGGCAAGCAAAAA	822	79505
АПНЦ_ACO_00785	69	GGGAGGGTAGGCTTTGACAA	823	96843
АПНЦ_ACO_00786	82	GGGGAGGGTAGGCTTTGACA	824	96844
АПНЦ_ACO_00787	74	TGGGGAGGGTAGGCTTTGAC	825	96845
АПНЦ_ACO_00788	86	GTGGGGAGGGTAGGCTTTGA	826	96846
АПНЦ_ACO_00789	90	AGTGGGGAGGGTAGGCTTTG	827	96847
АПНЦ_ACO_00790	84	CAGTGGGGAGGGTAGGCTTT	828	96848
АПНЦ_ACO_00791	50	TCAGTGGGGAGGGTAGGCTT	829	96849
АПНЦ_ACO_00792	54	AATCAGTGGGGAGGGTAGGC	830	96851
АПНЦ_ACO_00793	61	AAATCAGTGGGGAGGGTAGG	831	96852
АПНЦ_ACO_00794	68	GAAATCAGTGGGGAGGGTAG	832	96853
АПНЦ_ACO_00795	45	AGAAATCAGTGGGGAGGGTA	833	96854
АПНЦ_ACO_00796	34	GAGAAATCAGTGGGGAGGGT	834	96855
АПНЦ_ACO_00797	36	TGAGAAATCAGTGGGGAGGG	835	96856
АПНЦ_ACO_00798	30	GTGAGAAATCAGTGGGGAGG	836	96857
АПНЦ_ACO_00799	25	GGTGAGAAATCAGTGGGGAG	837	96858
АПНЦ_ACO_00800	29	GGGTGAGAAATCAGTGGGGA	838	96859
АПНЦ_ACO_00801	5	AGATGGGTCAAGCTGAGAAA	839	97294
АПНЦ_ACO_00802	11	AAGATGGGTCAAGCTGAGAA	840	97295
АПНЦ_ACO_00803	28	GAAGATGGGTCAAGCTGAGA	841	97296
АПНЦ_ACO_00804	37	TGAAGATGGGTCAAGCTGAG	842	97297
АПНЦ_ACO_00805	30	GCAACAAGGCTGAGTGAAGA	843	98629
АПНЦ_ACO_00806	43	AACCTAGCAACAAGGCTGAG	844	98635
АПНЦ_ACO_00807	16	AAACCTAGCAACAAGGCTGA	845	98636
АПНЦ_ACO_00808	18	CAAACCTAGCAACAAGGCTG	846	98637
АПНЦ_ACO_00809	64	CCAAACCTAGCAACAAGGCT	847	98638
АПНЦ_ACO_00810	77	GCCAAACCTAGCAACAAGGC	848	98639
АПНЦ_ACO_00811	70	AGCCAAACCTAGCAACAAGG	849	98640
АПНЦ_ACO_00812	74	AAGCCAAACCTAGCAACAAG	850	98641
АПНЦ_ACO_00813	73	GTTTGGTTGGCCTGACTTTA	851	98950
АПНЦ_ACO_00814	55	GGTTTGGTTGGCCTGACTTT	852	98951
АПНЦ_ACO_00815	54	AGGTTTGGTTGGCCTGACTT	853	98952
АПНЦ_ACO_00816	70	TAGGTTTGGTTGGCCTGACT	854	98953

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00817	67	TTAGGTTTGGTTGGCCTGAC	855	98954
АПНЦ_ACO_00818	77	TTTAGGTTTGGTTGGCCTGA	856	98955
АПНЦ_ACO_00819	83	TTTTAGGTTTGGTTGGCCTG	857	98956
АПНЦ_ACO_00820	76	GGGAGTGTGTACATAGTGT	858	100147
АПНЦ_ACO_00821	74	AGGGGAGTGTGTACATAGTG	859	100148
АПНЦ_ACO_00822	75	GGCTGGTTGGTCTTTGGTAT	860	100872
АПНЦ_ACO_00823	78	AGGCTGGTTGGTCTTTGGTA	861	100873
АПНЦ_ACO_00824	46	CAGGGAAGTGAAGTGAAGG	862	101514
АПНЦ_ACO_00825	73	GGAAACAGAAATGGCTGAGA	863	101709
АПНЦ_ACO_00826	73	AGGAAACAGAAATGGCTGAG	864	101710
АПНЦ_ACO_00827	85	TCTGCCCTTGCCAATGCCCT	865	104952
АПНЦ_ACO_00828	64	TTCTGCCCTTGCCAATGCCCT	866	104953
АПНЦ_ACO_00829	33	ATCATTTCTGCCCTTGCCAAT	867	104957
АПНЦ_ACO_00830	4	ATGGTAGGTGGGCAGAGAAG	868	104984
АПНЦ_ACO_00831	32	TATGGTAGGTGGGCAGAGAA	869	104985
АПНЦ_ACO_00832	3	TTATGGTAGGTGGGCAGAGA	870	104986
АПНЦ_ACO_00833	51	TTGCTCCTGTGATGCCTGGT	871	108008
АПНЦ_ACO_00834	70	TTTGCTCCTGTGATGCCTGG	872	108009
АПНЦ_ACO_00835	69	TTCCCACCCAGATCAACATT	873	108107
АПНЦ_ACO_00836	58	TTTCCCACCCAGATCAACAT	874	108108
АПНЦ_ACO_00837	55	TTTTCCCACCCAGATCAACA	875	108109
АПНЦ_ACO_00975	83	GTTTCAGCTAGGCAACTCAA	876	1061
АПНЦ_ACO_00976	47	CTGGGCCACACTAATCACTA	877	7580
АПНЦ_ACO_00977	72	GGGCCACACTAATCACTAGA	878	7578
АПНЦ_ACO_00978	83	CAGCTAGGCAACTCAATGTG	879	1057
АПНЦ_ACO_00979	68	TTCAGCTAGGCAACTCAATG	880	1059
АПНЦ_ACO_00980	84	GGAGAACAGTGGAGGAGAGT	881	12062
АПНЦ_ACO_00981	92	GGGGACACTCATCTAAGGAA	882	12035
АПНЦ_ACO_00982	55	TACAAGACAATTCCAGCCCA	883	2299
АПНЦ_ACO_00983	89	TACTGGGCCACACTAATCAC	884	7582
АПНЦ_ACO_00984	88	AGAACAGTGGAGGAGAGTGG	885	12060
АПНЦ_ACO_00985	81	AGAGAGGATCAGCCAGGCAC	886	22451
АПНЦ_ACO_00986	74	AGAGTGGAGGATGGGGACAC	887	12047
АПНЦ_ACO_00987	53	TCACTGGATGGTTGGGAGCA	888	26997
АПНЦ_ACO_00988	0	CACAGGGGCATATCAAAGTC	889	548
АПНЦ_ACO_00989	66	TACTCCCCAGATAAGCCTCA	890	11986
АПНЦ_ACO_00990	70	GCTTGGGCTGGACTTTTTTG	891	26607
АПНЦ_ACO_00991	79	CCCCAGATAAGCCTCAGTCT	892	11982
АПНЦ_ACO_00992	76	CACTGGATGGTTGGGAGCAG	893	26996
АПНЦ_ACO_00993	78	CAAGTGCCAGACCCTTTCAT	894	22934
АПНЦ_ACO_00994	88	TTGTTTTGCTGCTCGAATCA	895	29795
АПНЦ_ACO_00995	67	TGTGTCTATGCCTGTGGATG	896	914
АПНЦ_ACO_00996	46	GTGCATGTTCTTTCCACTCT	897	2343
АПНЦ_ACO_00997	45	TCCCCAGATAAGCCTCAGTC	898	11983
АПНЦ_ACO_00998	66	GGAGCACCAACCAACCAGAG	899	39872
АПНЦ_ACO_00999	58	AAGACACAATACCTGCCTTC	900	39991
АПНЦ_ACO_01000	94	AGAGGGTTCCAAAGGAGCAC	901	39885
АПНЦ_ACO_01001	83	AAGTGCCAGACCCTTTCATT	902	22933
АПНЦ_ACO_01002	83	TCCAAGTGCCAGACCCTTTC	903	22936
АПНЦ_ACO_01003	69	GATTGTTTTGCTGCTCGAAT	904	29797
АПНЦ_ACO_01004	67	GTGTCTATGCCTGTGGATGA	905	913

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01005	94	TAGTTGCCACCAGAGAATGT	906	994
АПНЦ_ACO_01006	63	CTTGGTGTGTCTGAAAGCA	907	22785
АПНЦ_ACO_01007	67	GCCAGATAAAACAAGGCCCT	908	26439
АПНЦ_ACO_01008	34	CAGCAGCAATGGGATCCACC	909	38489
АПНЦ_ACO_01009	49	TGAACTGTGCTTGGGGTTGT	910	22248
АПНЦ_ACO_01010	41	TGTA CTGATTTGTGCCTGGC	911	38056
АПНЦ_ACO_01011	54	GATCACCTTCAAACCCCTTT	912	29756
АПНЦ_ACO_01012	16	AAGAGGTCACCTGGATGGTTG	913	27003
АПНЦ_ACO_01013	95	ATTGTTTTGCTGCTCGAATC	914	29796
АПНЦ_ACO_01014	98	TAGGGATCACCTTCAAACCC	915	29760
АПНЦ_ACO_01015	73	TTGCACAAGTAGGCAGCACA	916	37762
АПНЦ_ACO_01016	63	CAGAGGGTCCAAAGGAGCA	917	39886
АПНЦ_ACO_01017	83	GGCAGTTGTGGTAGGGGTTT	918	22601
АПНЦ_ACO_01018	17	TTGAACTGTGCTTGGGGTTG	919	22249
АПНЦ_ACO_01019	71	GAGGAAGAATGGGCAATGTG	920	949
АПНЦ_ACO_01020	72	TTGGGCTGGACTTTTTTGCAT	921	26605
АПНЦ_ACO_01021	25	TTCCAAAGTGCCAGACCCTTT	922	22937
АПНЦ_ACO_01022	23	TGGGCTGGACTTTTTTGCAT	923	26604
АПНЦ_ACO_01023	60	CCTTTTTAGACCCCTGAAGT	924	22474
АПНЦ_ACO_01024	80	AGCAGCAATGGGATCCACCA	925	38488
АПНЦ_ACO_01025	41	TCCTTTTTAGACCCCTGAAG	926	22475
АПНЦ_ACO_01026	95	TCCAAAGGAGCACCAACCAA	16	39878
АПНЦ_ACO_01027	98	AGAGGGGAAAATATGGGGGC	927	39856
АПНЦ_ACO_01028	36	GCAGAGAGGAGAACAGTGGG	928	12069
АПНЦ_ACO_01029	5	GAAAATATGGGGCAACAGA	929	39850
АПНЦ_ACO_01030	0	GGGATCACCTTCAAACCCCT	930	29758
АПНЦ_ACO_01031	69	TAGAGGCTGACAAGGGTAAG	931	5404
АПНЦ_ACO_01032	86	ACAAGTAGGCAGCACAGGTT	932	37758
АПНЦ_ACO_01033	36	GTCTATGCCTGTGGATGAGA	933	911
АПНЦ_ACO_01034	61	GGCTGACAAGGGTAAGAGGG	934	5400
АПНЦ_ACO_01035	29	ATGGGGACACTCATCTAAGG	935	12037
АПНЦ_ACO_01036	70	GGATCACCTTCAAACCCCTT	936	29757
АПНЦ_ACO_01037	86	AGGGTTCCAAAGGAGCACCA	937	39883
АПНЦ_ACO_01038	52	AGGCACTAGGAGACCCTGGG	938	51766
АПНЦ_ACO_01039	76	AGTGAACAGATTCAGCAGA	939	36430
АПНЦ_ACO_01040	83	ACTGTGCTTGGGGTTGTTTC	940	22245
АПНЦ_ACO_01041	33	GGGTTCCAAAGGAGCACCAA	941	39882
АПНЦ_ACO_01042	95	GCAGCAGCAATGGGATCCAC	942	38490
АПНЦ_ACO_01043	58	GGGAACCCCTTCTGTCTCAT	943	51858
АПНЦ_ACO_01044	69	GGAAGAGGAAAAGCTTGGAG	944	35561
АПНЦ_ACO_01045	86	CTGGGAACCCCTTCTGTCTATC	945	51860
АПНЦ_ACO_01046	93	GGCAGGGCTAGACAAAATGG	946	52063
АПНЦ_ACO_01047	20	ACCCTTCTGTCTATCATGCAT	947	51854
АПНЦ_ACO_01048	51	CTCCCCAGATAAGCCTCAGT	948	11984
АПНЦ_ACO_01049	52	CAGATAAAACAAGGCCCTGA	949	26437
АПНЦ_ACO_01050	53	GGGCTGGACTTTTTTGCATG	950	26603
АПНЦ_ACO_01051	92	TTTGCACAAGTAGGCAGCAC	951	37763
АПНЦ_ACO_01052	92	CTTTGAACTGTGCTTGGGGT	952	22251
АПНЦ_ACO_01053	20	AAGGACAAGAGGCTTTCTCC	953	11490
АПНЦ_ACO_01054	76	GAACTGTGCTTGGGGTTGTT	954	22247
АПНЦ_ACO_01055	70	CTTTGCACAAGTAGGCAGCA	955	37764

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01056	56	GTCTGAGAGGAGTTACACCA	956	11966
АПНЦ_ACO_01057	40	AGGACAAGAGGCTTTCTCCT	957	11489
АПНЦ_ACO_01058	24	AGGAAGAATGGGCAATGTGT	958	948
АПНЦ_ACO_01059	85	AGTCTGAGAGGAGTTACACC	959	11967
АПНЦ_ACO_01060	86	GAGGGTTCCAAAGGAGCACC	960	39884
АПНЦ_ACO_01061	93	CCAGATAAAACAAGGCCCTG	961	26438
АПНЦ_ACO_01062	84	GCTGGGAGAGAAAAGCAGAG	962	39720
АПНЦ_ACO_01063	93	GТАCTGATTTGTGCCTGGCA	963	38055
АПНЦ_ACO_01064	91	GCACTAGGAGACCCTGGGAC	964	51764
АПНЦ_ACO_01065	80	GТАCTCCCCAGATAAGCCTC	965	11987
АПНЦ_ACO_01066	80	CAGAGGGGAAAATATGGGGG	966	39857
АПНЦ_ACO_01067	80	TGTGCTGAACACCCATTATG	967	7029
АПНЦ_ACO_01068	72	TCAAACGACAAATTCAGCT	968	36118
АПНЦ_ACO_01069	67	GCTGACAAGGGTAAGAGGGA	969	5399
АПНЦ_ACO_01070	87	TCATCATGCATAAGCAGCCT	970	51845
АПНЦ_ACO_01071	39	AGCAGAGAGGAGAACAGTGG	971	12070
АПНЦ_ACO_01072	84	ATCATGCATAAGCAGCCTGA	972	51843
АПНЦ_ACO_01073	57	TTGTAGGTCATGGGAAGTCA	973	35808
АПНЦ_ACO_01074	89	TGTCATCATGCATAAGCAGC	974	51847
АПНЦ_ACO_01075	85	GAACCCTTCTGTATCATGC	975	51856
АПНЦ_ACO_01076	80	TGTAGGTCATGGGAAGTCAT	976	35807
АПНЦ_ACO_01077	83	CATCATGCATAAGCAGCCTG	977	51844
АПНЦ_ACO_01078	61	TTTGAACCTGTGCTTGGGGTT	978	22250
АПНЦ_ACO_01079	40	TACTGATTTGTGCCTGGCAT	979	38054
АПНЦ_ACO_01080	59	GTGGAGGATGGGGACACTCA	980	12044
АПНЦ_ACO_01081	89	AATTCCAAGTGCCAGACCCT	981	22939
АПНЦ_ACO_01082	70	TCATGCATAAGCAGCCTGAG	982	51842
АПНЦ_ACO_01083	64	ATGCATAAGCAGCCTGAGTC	983	51840
АПНЦ_ACO_01084	29	CTGACAAGGGTAAGAGGGAG	984	5398
АПНЦ_ACO_01085	84	AAGCCTGACATAGCCACACA	985	11450
АПНЦ_ACO_01086	85	TGCATAAGCAGCCTGAGTCT	986	51839
АПНЦ_ACO_01087	87	AAGAGGCTATTGAGCACCCCT	987	12324
АПНЦ_ACO_01088	54	AAGCAGCCTGAGTCTTAGAT	988	51834
АПНЦ_ACO_01089	84	AGGCTTTAACATGTGCTGAA	989	7040
АПНЦ_ACO_01090	58	AGAGGAAGAATGGGCAATGT	990	950
АПНЦ_ACO_01091	88	GGAAGGACTTGGGTCTTACT	991	22765
АПНЦ_ACO_01092	53	GAAGAATGGGCAATGTGTCT	992	946
АПНЦ_ACO_01093	79	AGACAGGCACTAGGAGACCC	993	51770
АПНЦ_ACO_01094	77	ACTGATTTGTGCCTGGCATC	994	38053
АПНЦ_ACO_01095	84	CAGCAGAGATTATGGCAGAG	995	36417
АПНЦ_ACO_01096	83	ATCCAAGTGCCAGACCCTT	996	22938
АПНЦ_ACO_01097	69	AAGTAGGCAGCACAGTTTTT	997	37756
АПНЦ_ACO_01098	90	CTCAACTCAGGCTAGCTACT	998	36619
АПНЦ_ACO_01099	69	GGCTGGACTTTTTTGCATGG	999	26602
АПНЦ_ACO_01100	50	AAAATATGGGGGCAACAGAG	1000	39849
АПНЦ_ACO_01101	67	GGAAGAATGGGCAATGTGTC	1001	947
АПНЦ_ACO_01102	73	TGTGAATCCATTTGTCCAGC	1002	64296
АПНЦ_ACO_01103	29	GCATAAGCAGCCTGAGTCTT	1003	51838
АПНЦ_ACO_01104	47	GTTCCAAGGAGCACCACC	1004	39880
АПНЦ_ACO_01105	79	CCAACCAACCAGAGGGGAAA	1005	39866
АПНЦ_ACO_01106	75	GGCCTGGAGAATAGGAGAG	1006	52353

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01107	79	GGAACCCCTTCTGTCATCATG	1007	51857
АПНЦ_ACO_01108	71	CCTGGTGTGTGCAAACATGT	1008	35411
АПНЦ_ACO_01109	51	CSTTTGTTCACATCACAT	1009	7209
АПНЦ_ACO_01110	85	CAAGGAAACTACAGCCCAGA	1010	38423
АПНЦ_ACO_01111	58	CAGTTGTGGTAGGGTTCTT	1011	22599
АПНЦ_ACO_01112	91	GAGGCTGACAAGGGTAAGAG	1012	5402
АПНЦ_ACO_01113	80	AGAGGCTATTGAGCACCCCTT	1013	12323
АПНЦ_ACO_01114	55	AAGGAAACTACAGCCCAGAC	1014	38422
АПНЦ_ACO_01115	87	GGGGCTTTGAACTGTGCTTG	1015	22255
АПНЦ_ACO_01116	81	AGCCTGACATAGCCACACAG	1016	11449
АПНЦ_ACO_01117	65	TAGATTGTTTTGCTGCTCGA	1017	29799
АПНЦ_ACO_01118	55	AGGAAGGACTTGGGTCTTAC	1018	22766
АПНЦ_ACO_01119	96	TCTGGCTAGAAATGTAGGCA	1019	35620
АПНЦ_ACO_01120	70	CAATGGGATCCACCACAGCA	1020	38483
АПНЦ_ACO_01121	64	AGGGCCACAAATAGGTCTCT	1021	578
АПНЦ_ACO_01122	82	GCAGTTGTGGTAGGGTTCTT	1022	22600
АПНЦ_ACO_01123	69	CCTCTGGTGCCTCTAGTTTT	1023	59845
АПНЦ_ACO_01124	61	GGCTTTAACATGTGCTGAAC	1024	7039
АПНЦ_ACO_01125	86	AGGAGGGGGCTTTGAACTGT	1025	22260
АПНЦ_ACO_01126	17	TAAACCCTGCTAGCCAGAAG	1026	59377
АПНЦ_ACO_01127	33	ACCAACCAACCAGAGGGGAA	1027	39867
АПНЦ_ACO_01128	48	TCAACTCAGGCTAGCTACTT	1028	36618
АПНЦ_ACO_01129	58	GCCAGGCGAGAATTTGCTTT	1029	40020
АПНЦ_ACO_01130	60	CCCTGCTAGCCAGAAGAGAT	1030	59373
АПНЦ_ACO_01131	93	CAGAGAGGAGAACAGTGGAG	1031	12068
АПНЦ_ACO_01132	27	GCAAGGAAACTACAGCCCAG	1032	38424
АПНЦ_ACO_01133	49	GTTGCCACCAGAGAATGTGA	1033	992
АПНЦ_ACO_01134	25	GAGGCTATTGAGCACCCCTTA	1034	12322
АПНЦ_ACO_01135	30	GGGGGCTTTGAACTGTGCTT	1035	22256
АПНЦ_ACO_01136	45	AACTGATGCCTCTACCTCCA	1036	38134
АПНЦ_ACO_01137	68	GGAGGGGGCTTTGAACTGTG	1037	22259
АПНЦ_ACO_01138	87	GGCCAGAAACCCTTAGAAC	1038	53762
АПНЦ_ACO_01139	42	AGTTGCCACCAGAGAATGTG	1039	993
АПНЦ_ACO_01140	47	TTGCCACCAGAGAATGTGAA	1040	991
АПНЦ_ACO_01141	95	TAAATTCCAAGTGCCAGACC	1041	22941
АПНЦ_ACO_01142	81	ATGTA CTGATTTGTGCCTGG	1042	38057
АПНЦ_ACO_01143	83	GGTTCCAAAGGAGCACCAAC	1043	39881
АПНЦ_ACO_01144	67	ACTAGCATGAGAGCACCCAC	1044	64458
АПНЦ_ACO_01145	85	GGACAAGAGGCTTTCTCCTT	1045	11488
АПНЦ_ACO_01146	28	CAAGTAGGCAGCACAGGTTT	1046	37757
АПНЦ_ACO_01147	73	CTGACATAGCCACACAGCCC	1047	11446
АПНЦ_ACO_01148	94	CCTGACATAGCCACACAGCC	1048	11447
АПНЦ_ACO_01149	25	GTGTTGTCTGAAAGCAGGAA	1049	22781
АПНЦ_ACO_01150	42	AGGAGAGCATGTTATCCCTT	1050	22489
АПНЦ_ACO_01151	80	AGATTGTTTTGCTGCTCGAA	1051	29798
АПНЦ_ACO_01152	69	AAATTCCAAGTGCCAGACCC	1052	22940
АПНЦ_ACO_01153	54	TTCCAAAGGAGCACCAACCA	1053	39879
АПНЦ_ACO_01154	66	ACTCCAGTAACCACCACAAT	1054	7301
АПНЦ_ACO_01155	62	GCTTTGAACTGTGCTTGGGG	1055	22252
АПНЦ_ACO_01156	66	CATAGATTTCCAAGGCTGCA	1056	65063
АПНЦ_ACO_01157	88	TAGGGCCACAAATAGGTCTC	1057	579

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01158	90	GGGCCACAAATAGGTCTCTT	1058	577
АПНЦ_ACO_01159	85	GCCACCAGAGAATGTGAAAA	1059	989
АПНЦ_ACO_01160	83	TCCAAGGCTGCAAAAAGCTAA	1060	65055
АПНЦ_ACO_01161	50	CAGGCAAGAGATCTGGCTAG	1061	35631
АПНЦ_ACO_01162	13	TTAGGGCCACAAATAGGTCT	1062	580
АПНЦ_ACO_01163	65	AGCATGAGAGCACCCACCTA	1063	64455
АПНЦ_ACO_01164	96	ACATGGCCAGAAACCACTTA	1064	53766
АПНЦ_ACO_01165	61	AACATGTGCTGAACACCCAT	1065	7033
АПНЦ_ACO_01166	35	AGGCTGACAAGGGTAAGAGG	1066	5401
АПНЦ_ACO_01167	69	GATCTGTCCACCTTAGCCTC	1067	40073
АПНЦ_ACO_01168	71	TGTACTCCCCAGATAAGCCT	1068	11988
АПНЦ_ACO_01169	62	AAGCAGAGAGGAGAACAGTG	1069	12071
АПНЦ_ACO_01170	44	AGGAAACTACAGCCCAGACA	1070	38421
АПНЦ_ACO_01171	53	CCAGCAGAGATTATGGCAGA	1071	36418
АПНЦ_ACO_01172	84	ACAAGCAAAGTGACCAAGAG	1072	52148
АПНЦ_ACO_01173	74	AACTCCAGTAACCACCACAA	1073	7302
АПНЦ_ACO_01174	40	TTGTACTCCCCAGATAAGCC	1074	11989
АПНЦ_ACO_01175	64	CAAGCAAAGTGACCAAGAGA	1075	52147
АПНЦ_ACO_01176	36	AGAGGAGTTACACCATGTCA	1076	11961
АПНЦ_ACO_01177	56	AACAAGCAAAGTGACCAAGA	1077	52149
АПНЦ_ACO_01178	77	ATAAACCCCTGCTAGCCAGAA	1078	59378
АПНЦ_ACO_01179	37	AACTGTGCTTGGGGTGTGTT	1079	22246
АПНЦ_ACO_01180	56	CTTGGGTCTTACTCCCTGGT	1080	22758
АПНЦ_ACO_01181	89	TTAGAGGCTGACAAGGGTAA	1081	5405
АПНЦ_ACO_01182	59	GGCTTTGAACTGTGCTTGGG	1082	22253
АПНЦ_ACO_01183	24	CAGGAAGGACTTGGGTCTTA	1083	22767
АПНЦ_ACO_01184	30	GCTGAGGCACTGTGACCCTG	1084	23055
АПНЦ_ACO_01185	88	TGCCAGGCGAGAATTTGCTT	1085	40021
АПНЦ_ACO_01186	46	TCTATGCCTGTGGATGAGAG	1086	910
АПНЦ_ACO_01187	91	GAACTGATGCCTCTACCTCC	12	38135
АПНЦ_ACO_01188	88	GCATGAGAGCACCCACCTAG	1087	64454
АПНЦ_ACO_01189	91	CCTTGCCCAACTGGTCCTTT	1088	13414
АПНЦ_ACO_01190	83	TCCAGCAGAGATTATGGCAG	1089	36419
АПНЦ_ACO_01191	32	CCAGGCAGAAATTTGCTTTT	1090	40019
АПНЦ_ACO_01192	81	ATGGGAGACAGGAGCTAATG	1091	64027
АПНЦ_ACO_01193	66	TTCTGCGTATGGGCATCTCC	1092	64116
АПНЦ_ACO_01194	86	ACATGTGCTGAACACCCATT	1093	7032
АПНЦ_ACO_01195	73	TGCCTCTACCTCCAGCAAGC	1094	38128
АПНЦ_ACO_01196	52	TTTCTGCGTATGGGCATCTC	1095	64117
АПНЦ_ACO_01197	62	TGAACAGATTCCAGCAGAGA	1096	36428
АПНЦ_ACO_01198	67	TGTGTTTCAACTGTGGGCTT	1097	52452
АПНЦ_ACO_01199	50	CATGCCAGGCGAGAATTTGC	1098	40023
АПНЦ_ACO_01200	59	GAGAGGAAGAATGGGCAATG	1099	951
АПНЦ_ACO_01201	81	AGGACTTGGGTCTTACTCCC	1100	22762
АПНЦ_ACO_01202	65	GCTACTAGCATGAGAGCACCC	1101	64461
АПНЦ_ACO_01203	76	ATGCCAGGCGAGAATTTGCT	1102	40022
АПНЦ_ACO_01204	51	AAGACAGGCACTAGGAGACC	1103	51771
АПНЦ_ACO_01205	40	GACATAGCCACACAGCCCAA	1104	11444
АПНЦ_ACO_01206	92	TCTCAACTCAGGCTAGCTAC	1105	36620
АПНЦ_ACO_01207	75	GGAAACCACAGTGCTATGAA	1106	37467
АПНЦ_ACO_01208	56	ACATAGCCACACAGCCCAAG	1107	11443

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01209	93	AGGGGGCTTTGAACTGTGCT	1108	22257
АПНЦ_ACO_01210	75	AGGAGTTACACCATGTCAGC	1109	11959
АПНЦ_ACO_01211	76	ATGGCCAGAAACCACTTAGA	1110	53764
АПНЦ_ACO_01212	64	CAGGAGAGCATGTTATCCCT	1111	22490
АПНЦ_ACO_01213	70	TGGCAGCTCTCAGACAATGG	1112	64043
АПНЦ_ACO_01214	88	GAAGGAACTCCAGTAACCAC	1113	7307
АПНЦ_ACO_01215	86	AGGCAAGAGATCTGGCTAGA	1114	35630
АПНЦ_ACO_01216	69	GTAGGCAGCACAGGTTTTCT	1115	37754
АПНЦ_ACO_01217	87	GGGCTTTGAACTGTGCTTGG	1116	22254
АПНЦ_ACO_01218	94	GTGAACAGATTCCAGCAGAG	1117	36429
АПНЦ_ACO_01219	64	GCTTCCCAAGAGTATCAGGA	1118	51200
АПНЦ_ACO_01220	78	GGAGCTTCCCAAGAGTATCA	1119	51203
АПНЦ_ACO_01221	65	GGCAAGAGATCTGGCTAGAA	1120	35629
АПНЦ_ACO_01222	58	CATGTGCTGAACACCCATTA	1121	7031
АПНЦ_ACO_01223	49	CTGGGAGAGAAAAGCAGAGA	1122	39719
АПНЦ_ACO_01224	69	AGCTTCCCAAGAGTATCAGG	1123	51201
АПНЦ_ACO_01225	67	GGACTTGGGTCTTACTCCCT	1124	22761
АПНЦ_ACO_01226	36	GTGGCAGCTCTCAGACAATG	1125	64044
АПНЦ_ACO_01227	80	TGTCTATGCCTGTGGATGAG	1126	912
АПНЦ_ACO_01228	68	GGAGTTACACCATGTCAGCT	1127	11958
АПНЦ_ACO_01229	60	GACAGGCACTAGGAGACCTT	1128	51769
АПНЦ_ACO_01230	87	CCAAGGCTGCAAAAGCTAAA	1129	65054
АПНЦ_ACO_01231	89	CATGGCCAGAAACCACTTAG	1130	53765
АПНЦ_ACO_01232	91	AGTAGGCAGCACAGGTTTTTC	1131	37755
АПНЦ_ACO_01233	43	CCTGCTAGCCAGAAGAGATT	1132	59372
АПНЦ_ACO_01234	49	GCATGCCTTTGCTCACCTGT	1133	64278
АПНЦ_ACO_01235	65	TGAGAGGAGTTACACCATGT	1134	11963
АПНЦ_ACO_01236	94	ATGAGAGCACCCACCTAGCC	1135	64452
АПНЦ_ACO_01237	91	TGGGAGAGAAAAGCAGAGAT	1136	39718
АПНЦ_ACO_01238	71	GCCTGACATAGCCACACAGC	1137	11448
АПНЦ_ACO_01239	64	TAGCCACACAGCCCAAGACC	1138	11440
АПНЦ_ACO_01240	28	AGCACAGGTTTTTCTGACTTT	1139	37748
АПНЦ_ACO_01241	60	AATGGGAGACAGGAGCTAAT	1140	64028
АПНЦ_ACO_01242	85	TGCCACCAGAGAATGTGAAA	1141	990
АПНЦ_ACO_01243	61	TAGCATGAGAGCACCCACCT	1142	64456
АПНЦ_ACO_01244	73	ACTGATGCCTCTACCTCCAG	1143	38133
АПНЦ_ACO_01245	73	CATGAGAGCACCCACCTAGC	1144	64453
АПНЦ_ACO_01246	86	CTAGCATGAGAGCACCCACC	1145	64457
АПНЦ_ACO_01247	88	CCAGAGGGGAAAATATGGGG	1146	39858
АПНЦ_ACO_01248	66	GCCAAGCCCAAACACTAAGA	1147	59754
АПНЦ_ACO_01249	79	GGCTTGGGCTGGACTTTTTT	1148	26608
АПНЦ_ACO_01250	76	TACTAGCATGAGAGCACCCA	1149	64459
АПНЦ_ACO_01251	42	TCCAATTAGCTGCCAGGAGT	1150	38527
АПНЦ_ACO_01252	58	AGCCAAGCCCAAACACTAAG	1151	59755
АПНЦ_ACO_01253	83	TGAGGCACTGTGACCCTGGG	1152	23053
АПНЦ_ACO_01254	84	CTACTAGCATGAGAGCACCC	1153	64460
АПНЦ_ACO_01255	85	TGAGAGCACCCACCTAGCCT	1154	64451
АПНЦ_ACO_01256	73	TGGAAACCACAGTGCTATGA	1155	37468
АПНЦ_ACO_01257	77	GTTGTCTGAAAGCAGGAAGG	1156	22779
АПНЦ_ACO_01258	83	GTGTTTTCAACTGTGGGCTTA	1157	52451
АПНЦ_ACO_01259	74	TGACATAGCCACACAGCCCA	1158	11445

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01260	73	CTGAACTGATGCCTCTACCT	1159	38137
АПНЦ_ACO_01261	75	TGAACTGATGCCTCTACCTC	1160	38136
АПНЦ_ACO_01262	76	CAGCACAGGTTTTTCTGACTT	1161	37749
АПНЦ_ACO_01263	75	CCAGTGCCAAAGTAAGAGGA	1162	64098
АПНЦ_ACO_01264	94	CTTTTTGGAGTTCTGGAGGC	1163	26625
АПНЦ_ACO_01265	78	ATCAGCTGAGGCACTGTGAC	1164	23059
АПНЦ_ACO_01266	61	TCTGTAGCCAAATGAATGGG	1165	52790
АПНЦ_ACO_01267	83	ТААСАТGTGCTGAACACCCA	1166	7034
АПНЦ_ACO_01268	41	ACCAGAGGGGAAAATATGGG	1167	39859
АПНЦ_ACO_01269	75	CTGATGCCTCTACCTCCAGC	1168	38132
АПНЦ_ACO_01270	93	ACTGAACTGATGCCTCTACC	13	38138
АПНЦ_ACO_01271	87	AACGACAAATTCAGCTTCT	1169	36115
АПНЦ_ACO_01272	82	CATAGCCACACAGCCCAAGA	1170	11442
АПНЦ_ACO_01273	74	TTCCTGGAAACCACAGTGCT	1171	37472
АПНЦ_ACO_01274	46	TGGAGGATGGGGACACTCAT	1172	12043
АПНЦ_ACO_01275	87	AAGCCAAGCCCAAACTAA	15	59756
АПНЦ_ACO_01276	46	TAGCTAATGGGCAAGCAAAA	1173	79506
АПНЦ_ACO_01277	70	CCTAGTGGCAGCTCTCAGAC	1174	64048
АПНЦ_ACO_01278	81	TGGCCTGGAGAATAGGGAGA	1175	52354
АПНЦ_ACO_01279	89	TCAGCTGAGGCACTGTGACC	1176	23058
АПНЦ_ACO_01280	86	AACCAACCAGAGGGGAAAAT	1177	39864
АПНЦ_ACO_01281	63	ACAGGAGAGCATGTTATCCC	1178	22491
АПНЦ_ACO_01282	54	CATTATCATGGTTGCCCAGA	1179	30187
АПНЦ_ACO_01283	76	CTTTCTGCGTATGGGCATCT	1180	64118
АПНЦ_ACO_01284	75	TTGACGGATCAGACACTCTT	1181	52860
АПНЦ_ACO_01285	73	TTTGACGGATCAGACACTCT	1182	52861
АПНЦ_ACO_01286	0	AACTACAGCCCAAGACATGTC	1183	38417
АПНЦ_ACO_01287	75	TGGTGTGTGCAAACATGTAT	1184	35409
АПНЦ_ACO_01288	80	AGTGCCAAAGTAAGAGGAGA	1185	64096
АПНЦ_ACO_01289	94	ACCAACCAGAGGGGAAAATA	1186	39863
АПНЦ_ACO_01290	74	CTCCAATTAGCTGCCAGGAG	1187	38528
АПНЦ_ACO_01291	79	GCTGGACTTTTTTGCATGGA	1188	26601
АПНЦ_ACO_01292	81	TGGAGCTTCCCAAGAGTATC	1189	51204
АПНЦ_ACO_01293	73	TACCTTGCCCAACTGGTCCT	1190	13416
АПНЦ_ACO_01294	74	TGGCCAGAAACCACTTAGAA	1191	53763
АПНЦ_ACO_01295	34	TTTGCTTCTGCGTATGGGC	1192	64122
АПНЦ_ACO_01296	69	TTTTGACGGATCAGACACTC	1193	52862
АПНЦ_ACO_01297	43	TATCCTAGTGGCAGCTCTCA	1194	64051
АПНЦ_ACO_01298	78	TCCTGGAAACCACAGTGCTA	1195	37471
АПНЦ_ACO_01299	59	ATAGCCACACAGCCCAAGAC	1196	11441
АПНЦ_ACO_01300	20	TGTTGTCTGAAAGCAGGAAG	1197	22780
АПНЦ_ACO_01301	85	TTCCAGCAGAGATTATGGCA	1198	36420
АПНЦ_ACO_01302	88	TТААСАТGTGCTGAACACCC	1199	7035
АПНЦ_ACO_01303	78	TGACAAGGGTAAGAGGGAGG	1200	5397
АПНЦ_ACO_01304	84	CCTGGAAACCACAGTGCTAT	1201	37470
АПНЦ_ACO_01305	72	GGAAACTACAGCCCAGACAT	1202	38420
АПНЦ_ACO_01306	93	TACATGGCCAGAAACCACTT	14	53767
АПНЦ_ACO_01307	65	CCTTCCTGCCTCACGGATGT	1203	59980
АПНЦ_ACO_01308	74	ССААТТАGCTGCCAGGAGTG	1204	38526
АПНЦ_ACO_01309	88	AAAAGGAACATCAAAGGCGC	1205	64232
АПНЦ_ACO_01310	24	CTGCTAGCCAGAAGAGATTG	1206	59371

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_01311	66	TGATCTTGGGCAAAAGTGTG	1207	36390
АПНЦ_ACO_01312	65	GTTAGTGAGCCAAGGCCAG	1208	96733
АПНЦ_ACO_01313	72	GACTTGGGTCTTACTCCCTG	1209	22760
АПНЦ_ACO_01314	84	AAGGACTTGGGTCTTACTCC	1210	22763
АПНЦ_ACO_01315	51	GAGGGGGCTTTGAACTGTGC	1211	22258
АПНЦ_ACO_01316	40	GAAACTACAGCCCAGACATG	1212	38419
АПНЦ_ACO_01317	42	GCCTCTACCTCCAGCAAGCA	1213	38127
АПНЦ_ACO_01318	33	AGACATTCACCTCTGTGCTCA	1214	30347
АПНЦ_ACO_01319	79	AGCTGAGGCACTGTGACCCT	1215	23056
АПНЦ_ACO_01320	63	CTTCCTGCCTCACGGATGTC	1216	59979
АПНЦ_ACO_01321	36	GTGAAGATGGGTCAAGCTGA	1217	97298
АПНЦ_ACO_01322	89	ACTTGTGACCTTCAGTACCA	1218	30266
АПНЦ_ACO_01323	50	AACAAGGCCCTGAGTAACAA	1219	26430
АПНЦ_ACO_01324	34	AAACAAGGCCCTGAGTAACA	1220	26431
АПНЦ_ACO_01325	83	CTGGCCTGGAGAATAGGGAG	1221	52355
АПНЦ_ACO_01326	50	CAAAAGGAACATCAAAGGCG	1222	64233
АПНЦ_ACO_01327	64	GCAGCACAGGTTTTTCTGACT	1223	37750
АПНЦ_ACO_01328	69	CTGGAAACCACAGTGCTATG	1224	37469
АПНЦ_ACO_01329	64	AAAATGCAGGTTTGTAGGGC	1225	101226
АПНЦ_ACO_01330	46	ACCTTGCCCAACTGGTCCTT	1226	13415
АПНЦ_ACO_01331	45	TCTGCGTATGGGCATCTCCA	1227	64115
АПНЦ_ACO_01332	25	TTCTGCCTCACGGATGTCC	1228	59978
АПНЦ_ACO_01333	28	TTATCATGGTTGCCCAGAAG	1229	30185
АПНЦ_ACO_01334	29	GCCTGGAGAATAGGGAGAGA	1230	52352
АПНЦ_ACO_01335	92	CTAGTGGCAGCTCTCAGACA	1231	64047
АПНЦ_ACO_01336	96	GATCTTGGGCAAAAGTGTGT	1232	36389
АПНЦ_ACO_01337	85	AAACTACAGCCCAGACATGT	1233	38418
АПНЦ_ACO_01338	50	ATGTACATGGCCAGAAACCA	1234	53770
АПНЦ_ACO_01339	75	TTTTGCTTTCTGCGTATGGG	1235	64123
АПНЦ_ACO_01340	71	CTGGTGTGTGCAAACATGTA	1236	35410
АПНЦ_ACO_01341	96	GGCAGCACAGGTTTTTCTGAC	1237	37751
АПНЦ_ACO_01342	20	ATCCTAGTGGCAGCTCTCAG	1238	64050
АПНЦ_ACO_01343	88	TGTACATGGCCAGAAACCAC	1239	53769
АПНЦ_ACO_01344	75	TATGCTGTGCSTTTTGTCTT	1240	64135
АПНЦ_ACO_01345	65	TAAGCCAGAAACAGAAAGGC	1241	12151
АПНЦ_ACO_01346	51	TGATGCCTCTACCTCCAGCA	1242	38131
АПНЦ_ACO_01347	88	GGAGGGTAGGCTTTGACAAA	1243	96842
АПНЦ_ACO_01348	26	GGATGGATGAATGCATGGAT	1244	51892
АПНЦ_ACO_01349	40	AAAGACAGGCACTAGGAGAC	1245	51772
АПНЦ_ACO_01350	83	CAATTAGCTGCCAGGAGTGC	1246	38525
АПНЦ_ACO_01351	78	CAGCTGAGGCACTGTGACCC	1247	23057
АПНЦ_ACO_01352	35	ACTGGCCTGGAGAATAGGGA	1248	52356
АПНЦ_ACO_01353	93	GCTTTCTGCGTATGGGCATC	1249	64119
АПНЦ_ACO_01354	75	TCCTAGTGGCAGCTCTCAGA	1250	64049
АПНЦ_ACO_01355	78	GATGCCTCTACCTCCAGCAA	1251	38130
АПНЦ_ACO_01356	73	ACAAGGCCCTGAGTAACAAG	1252	26429
АПНЦ_ACO_01357	53	ATGCCTCTACCTCCAGCAAG	1253	38129
АПНЦ_ACO_01358	5	CTGTAGCCAAATGAATGGGC	1254	52789
АПНЦ_ACO_01359	6	TGGGTGAGAAATCAGTGGGG	1255	96860
АПНЦ_ACO_01360	0	CTGAGGCACTGTGACCCTGG	1256	23054
АПНЦ_ACO_01361	7	CAAGTCCTGCCCTGCCACTC	1257	64423

Название соединения	% уменьшения в мРНК АПНЦ	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01362	10	CAGTGCCAAAGTAAGAGGAG	1258	64097
АПНЦ_АСО_01363	5	AAAACAAGGCCCTGAGTAAC	1259	26432
АПНЦ_АСО_01364	0	AAGTCCTGCCCTGCCACTCT	1260	64422
АПНЦ_АСО_01365	0	AAGATTACCACCTGGGCACA	1261	59513
АПНЦ_АСО_01366	4	GCAGGTTTGTAGGGCCTTGT	1262	101221

Пример 3: Уменьшение мРНК *in vitro* после многократных доз МОЭ-модифицированных АСО

[235] Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ, испытывали *in vitro* в первичных нейронах коры головного мозга на их селективную эффективность в уменьшении АПНЦ уровня мРНК. Нейроны обрабатывали многократными дозами (3 мкМ; ½ логарифмическое разбавление; 11 концентраций) данного антисмыслового олигонуклеотида. Этот анализ обеспечивал *in vitro* клеточную активность ($pIC_{50} = -\text{Log}(IC_{50})$) и эффективность (Delta Inhib Obs (%)) данного АСО в нейронах. Кроме того, коэффициент Хилла, представляющий наклон линии на графике Хилла, измеряли с целью наблюдения формы кривой зависимости от дозы для каждого АСО.

[236] Каждый модифицированный олигонуклеотид из перечисленных в Таблице I, Таблице J и Таблице K комплементарен нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 3. АСО в Таблице J построены как комплементарные интронам в последовательности мРНК АПНЦ, тогда как АСО в Таблицах I и K построены как комплементарные экзонам в последовательности мРНК АПНЦ.

[237] Каждый из АСО в Таблицах I, J и K является гэпмером 5-10-5 МОЭ. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов и каждый из сегментов фланкирующих крыльев включает пять 2'-МОЭ нуклеозидов. Все цитозины в каждом гэпере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями.

[238] АПНЦ_АСО_01617 в Таблице J является гэпмером 5-10-5 МОЭ. Гэпмер имеет длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, с фланкирующими сегментами

крыльев на 5'- и 3'-концах, которые включают пять 2'-МОЭ нуклеозидов. Все цитозинлвые остатки в каждом гѣпмере являются 5-метилцитозинами. Все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

[239]Каждый из АСО в **Таблице L** является смешанным гѣпмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. Гѣпмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гѣпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегмент крыла включает три нуклеозида ЗНК и два нуклеозида 2'-МОЭ. Таким образом, АСО включает, от 5' до 3', 3 нуклеозида ЗНК, два нуклеозида 2'-МОЭ, 10 2'-дезоксинуклеозидов, два нуклеозида 2'-МОЭ и 3 нуклеозида ЗНК. Все цитозиновые остатки в каждом гѣпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными (PS) связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19, которые являются фосфодиэфирными (PO) связями.

[240]Каждый из АСО, перечисленных в **Таблице M**, является гѣпмером 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ. Гѣпмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гѣпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегмент крыла включает два нуклеозида МНК и три нуклеозида 2'-МОЭ. Таким образом, каждый АСО включает, от 5' до 3', два нуклеозида МНК, три нуклеозида 2'-МОЭ, 10 2'-дезоксинуклеозидов, три нуклеозида 2'-МОЭ и два нуклеозида МНК. Все цитозины в каждом гѣпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными (PO) связями.

[241]Идентифицированные позиции в **Таблицах I, J, K, L и M** соответствуют "сайту инициации", т. е., 5'-нуклеозиду, которому гѣпмер комплементарен в нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 3.

Таблица I. Гэпмеры 5-10-5 МОЭ, комплементарные экзонам РНК

АПНЦ

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_0038	115	1,89E-08	0,9	7,72	TCCTTTCATGAATA CATCCA	253	2	2
АПНЦ_АСО_0039	94	2,66E-09	0,5	8,58	GTCCTTTCATGAAT ACATCC	254	3	3
АПНЦ_АСО_0040	102	2,68E-08	0,9	7,57	AGTCCTTTCATGAA TACATC	255	4	4
АПНЦ_АСО_0044	106	2,63E-09	0,4	8,58	CTCCTTGGCCTTTG AAAGTC	259	20	20
АПНЦ_АСО_0049	108	1,53E-08	0,8	7,81	ACTCCCTCCTTGGC CTTTGA	264	25	25
АПНЦ_АСО_0050	110	2,01E-08	0,8	7,7	AACTCCCTCCTTGG CCTTTG	265	26	26
АПНЦ_АСО_0054	88	2,58E-09	0,6	8,59	CCACAACCTCCCTCC TTGGCC	269	30	30
АПНЦ_АСО_0056	121	6,74E-08	0,7	7,17	AGCCACAACCTCCCT CCTTGG	271	32	32
АПНЦ_АСО_0057	108	3,08E-08	0,9	7,51	CAGCCACAACCTCCC TCCTTG	272	33	33
АПНЦ_АСО_0058	117	3,22E-08	0,6	7,49	GCAGCCACAACCTCC CTCCTT	273	34	34
АПНЦ_АСО_0080	97	1,08E-08	0,6	7,97	GCCACACCCTGTTT GGTTTT	295	61	61
АПНЦ_АСО_0087	110	5,49E-08	0,8	7,26	TGCTTCTGCCACAC CCTGTT	302	68	68
АПНЦ_АСО_0089	105	5,03E-08	0,9	7,3	GCTGCTTCTGCCAC ACCCTG	304	70	70
АПНЦ_АСО_0090	101	7,72E-08	0,9	7,11	TGCTGCTTCTGCCA CACCTT	305	71	71
АПНЦ_АСО_0091	103	2,04E-09	0,5	8,69	CTGCTGCTTCTGCC ACACCC	306	72	72
АПНЦ_АСО_0106	106	6,75E-08	0,8	7,17	CCTCTTTTGTCTTT CCTGCT	321	87	87
АПНЦ_АСО_0116	113	4,62E-08	0,7	7,34	GCCTACATAGAGAA CACCTT	331	104	NA
АПНЦ_АСО_0117	114	5,00E-08	0,9	7,3	AGCCTACATAGAGA ACACCC	332	105	NA
АПНЦ_АСО_0133	117	1,53E-08	0,6	7,81	CCACTCCCTCCTTG GTTTTG	348	126	7497
АПНЦ_АСО_0149	92	9,22E-08	0,5	7,04	TTTGTCACTTGCTC TTTGGT	364	175	13301
АПНЦ_АСО_0150	98	6,16E-08	0,6	7,21	ATTTGTCACTTGCT CTTTGG	365	176	13302
АПНЦ_АСО_0151	102	8,42E-08	0,4	7,07	CATTTGTCACTTGC TCTTTG	366	177	13303
АПНЦ_АСО_0152	99	2,81E-08	0,4	7,55	ACATTTGTCACTTG CTCTTT	367	178	13304
АПНЦ_АСО_0153	101	2,05E-08	0,4	7,69	AACATTTGTCACTT GCTCTT	368	179	13305
АПНЦ_АСО_0154	101	1,27E-08	0,6	7,89	CAACATTTGTCACT TGCTCT	369	180	13306
АПНЦ_АСО_0155	101	3,82E-09	0,4	8,42	TCCAACATTTGTCA CTTGCT	370	182	13308
АПНЦ_АСО_0183	89	5,95E-08	0,6	7,23	CCCTCCACTGTCTT CTGGGC	398	232	13358
АПНЦ_АСО_0184	72	2,78E-08	0,8	7,56	TCCCTCCACTGTCT TCTGGG	399	233	13359

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	nH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 3	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00185	88	2,44E-09	0,6	8,61	CTCCCTCCACTGTC TTCTGG	400	234	13360
АПНЦ_АСО_00186	93	3,25E-09	0,7	8,49	GCTCCCTCCACTGT CTCTG	401	235	13361
АПНЦ_АСО_00187	83	5,99E-09	0,8	8,22	TGCTCCCTCCACTG TCTTCT	402	236	13362
АПНЦ_АСО_00188	112	1,85E-09	0,7	8,73	CTGCTCCCTCCACT GTCTTC	403	237	13363
АПНЦ_АСО_00189	108	2,57E-09	0,9	8,59	CCCTGCTCCCTCCA CTGTCT	404	239	13365
АПНЦ_АСО_00190	109	3,51E-09	0,7	8,45	TCCCTGCTCCCTCC ACTGTC	405	240	13366
АПНЦ_АСО_00191	99	6,85E-08	0,7	7,16	CTCCCTGCTCCCTC CACTGT	406	241	13367
АПНЦ_АСО_00192	108	1,10E-09	0,9	8,96	GCTCCCTGCTCCCT CCACTG	407	242	13368
АПНЦ_АСО_00193	109	2,80E-09	0,9	8,55	TGCTCCCTGCTCCC TCCACT	408	243	13369
АПНЦ_АСО_00194	105	5,25E-09	0,6	8,28	ATGCTCCCTGCTCC CTCCAC	409	244	13370
АПНЦ_АСО_00195	110	1,79E-09	0,5	8,75	AATGCTCCCTGCTC CCTCCA	410	245	13371
АПНЦ_АСО_00196	100	7,87E-08	0,7	7,1	CAATGCTCCCTGCT CCTCC	411	246	13372
АПНЦ_АСО_00197	99	4,62E-09	0,7	8,34	GCAATGCTCCCTGC TCCCTC	412	247	13373
АПНЦ_АСО_00198	102	6,66E-09	0,6	8,18	TGCAATGCTCCCTG CTCCCT	413	248	13374
АПНЦ_АСО_00199	107	4,65E-09	0,5	8,33	CTGCAATGCTCCCT GCTCCC	414	249	13375
АПНЦ_АСО_00200	99	1,61E-08	0,6	7,79	GCTGCAATGCTCCC TGCTCC	415	250	13376
АПНЦ_АСО_00201	88	6,40E-08	0,6	7,19	TGCTGCAATGCTCC CTGCTC	416	251	13377
АПНЦ_АСО_00202	91	5,32E-08	0,8	7,28	CTGCTGCAATGCTC CCTGCT	417	252	13378
АПНЦ_АСО_00203	72	1,66E-08	1	7,78	GCTGCTGCAATGCT CCTGTC	418	253	13379
АПНЦ_АСО_00204	75	4,91E-08	1,2	7,31	GGCTGCTGCAATGC TCCCTG	419	254	13380

Таблица J. Гэлмеры 5-10-5 МОЭ, комплементарные интронам РНК

АПНЦ

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	nH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00523	114	1,36E-09	0,4	8,86	ATTTCACTCTCAT GGTGCCCT	573	14576
АПНЦ_АСО_00530	104	6,55E-09	0,6	8,19	GTACATGTTTCCC TGTTGCT	580	15596
АПНЦ_АСО_00537	132	8,6E-09	0,9	8,06	CCGGTGCCATTAC TCCCTTT	7	16401
АПНЦ_АСО_00554	101	7,86E-10	0,6	9,1	GCAGTTCTATCCC ACTCATC	4	18926
АПНЦ_АСО_00555	114	3,07E-09	0,7	8,51	ATGCAGTTCTATC CCACTCA	603	18928

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00559	104	4,31E-10	0,6	9,36	TCTGGCTCAGTAT TCTTTGC	607	20158
АПНЦ_АСО_00560	105	2,81E-09	0,6	8,55	CCCACATCTAAGC AGGAAGA	608	20258
АПНЦ_АСО_00568	98	4,16E-09	0,7	8,38	GCAGATAAACCCAT CCCACCTT	11	22295
АПНЦ_АСО_00569	111	1,34E-08	0,7	7,88	TGCAGATAAACCA TCCCACCT	616	22296
АПНЦ_АСО_00570	112	5,77E-09	0,7	8,24	TTGCAGATAAACCC ATCCCAC	8	22297
АПНЦ_АСО_00576	103	8,28E-09	0,6	8,08	AGTGCCAGACCCCT TTCATTA	9	22932
АПНЦ_АСО_00577	116	4,24E-09	0,7	8,37	CCAAGTGCCAGAC CCTTTCA	10	22935
АПНЦ_АСО_00579	124	9,8E-10	0,5	9,01	AATAGCATCCTTC CACACCA	5	23410
АПНЦ_АСО_00580	102	3,12E-09	0,6	8,5	CAATAGCATCCTT CCACACC	623	23411
АПНЦ_АСО_00593	104	1,12E-08	0,5	7,95	CTTGGGCTGGACT TTTTTGC	635	26606
АПНЦ_АСО_00614	94	9,38E-10	0,5	9,03	GCTATGACCCTCA AGCCATC	55	28601
АПНЦ_АСО_00617	115	6,22E-09	0,8	8,21	ATCACCTTCAAAC CCCTTTC	6	29755
АПНЦ_АСО_00619	119	3,18E-09	0,7	8,5	TGTTTTGCTGCTC GAATCAT	659	29794
АПНЦ_АСО_00635	95	1,54E-09	0,7	8,81	AGCAGAGATTATG GCAGAGA	674	36416
АПНЦ_АСО_00636	104	2,96E-09	1	8,53	CACAAGTAGGCAG CACAGGT	675	37759
АПНЦ_АСО_00637	97	1,84E-09	0,8	8,74	GCACAAGTAGGCA GCACAGG	676	37760
АПНЦ_АСО_00646	102	3,75E-07	0,9	6,42	GGGAAAATATGGG GGCAACA	685	39852
АПНЦ_АСО_00648	87	2,63E-07	1,6	6,58	AGGGGAAAATATG GGGGCAA	687	39854
АПНЦ_АСО_00650	86	9,8E-08	0,5	7,01	CACCAACCAACCA GAGGGGA	689	39868
АПНЦ_АСО_00675	99	5,91E-10	0,8	9,23	TAGCCGACATACA TCTCCAA	57	49733
АПНЦ_АСО_00682	98	1,44E-08	0,7	7,84	TGGGAACCTTCT GTCATCA	720	51859
АПНЦ_АСО_00683	103	8,48E-08	0,7	7,07	AGGCAGGGCTAGA CAAAATG	721	52064
АПНЦ_АСО_00684	106	2,41E-08	0,9	7,61	GAGGCAGGGCTAG ACAAAAT	722	52065
АПНЦ_АСО_00685	94	8,21E-09	0,7	8,09	AGAGGCAGGGCTA GACAAAA	723	52066
АПНЦ_АСО_00688	115	5,53E-08	0,5	7,26	ACCCTGCTAGCCA GAAGAGA	726	59374
АПНЦ_АСО_00689	83	1,88E-07	0,7	6,73	AACCCTGCTAGCC AGAAGAG	727	59375
АПНЦ_АСО_00710	113	3,98E-08	0,7	7,4	CAGACAATGGGAG ACAGGAG	748	64033
АПНЦ_АСО_00733	82	5,05E-08	1	7,3	ACACACGAATGCA CACACAT	771	65743
АПНЦ_АСО_00744	111	9,7E-08	1	7,01	GGGAAGGACCTGC TGATCTA	782	71346
АПНЦ_АСО_00763	90	9,43E-08	0,9	7,02	CCAGGGACTGACA CAGAGAC	801	73482

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	nH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_ACO_00789	50	3,16E-07		6,5	AGTGGGGAGGGTAA GGCTTTG	827	96847
АПНЦ_ACO_00981	65	3,62E-07	8,3	6,44	GGGGACACTCATC TAAGGAA	882	12035
АПНЦ_ACO_00983	96	7,18E-08	0,6	7,14	TACTGGGCCACAC TAATCAC	884	7582
АПНЦ_ACO_00984	52	1,47E-07	1,5	6,83	AGAACAGTGGAGG AGAGTGG	885	12060
АПНЦ_ACO_00994	111	7,75E-09	0,8	8,11	TTGTTTTGCTGCT CGAATCA	895	29795
АПНЦ_ACO_01000	102	3,99E-08	0,7	7,4	AGAGGGTTCCAAA GGAGCAC	901	39885
АПНЦ_ACO_01005	82	5,01E-08	0,8	7,3	TAGTTGCCACCAG AGAATGT	906	994
АПНЦ_ACO_01013	115	1,28E-08	0,9	7,89	ATTGTTTTGCTGC TCGAATC	914	29796
АПНЦ_ACO_01014	103	3,47E-08	0,9	7,46	TAGGGATCACCTT CAAACCC	915	29760
АПНЦ_ACO_01026	116	1,73E-08	0,8	7,76	TCCAAAGGAGCAC CAACCAA	16	39878
АПНЦ_ACO_01027	83	1,02E-06	16,6	5,99	AGAGGGGAAAATA TGGGGGC	927	39856
АПНЦ_ACO_01037	105	2,75E-08	0,8	7,56	AGGGTTCCAAAGG AGCACCA	937	39883
АПНЦ_ACO_01042	117	3,47E-08	0,4	7,46	GCAGCAGCAATGG GATCCAC	942	38490
АПНЦ_ACO_01046	91	2,89E-08	1,1	7,54	GGCAGGGCTAGAC AAAATGG	946	52063
АПНЦ_ACO_01051	87	1,64E-08	1	7,79	TTTGCACAAGTAG GCAGCAC	951	37763
АПНЦ_ACO_01052	65	5,59E-08	1,4	7,25	CTTTGAACTGTGC TTGGGGT	952	22251
АПНЦ_ACO_01060	87	2,49E-08	0,9	7,6	GAGGGTTCCAAAG GAGCACC	960	39884
АПНЦ_ACO_01061	73	1,82E-07	0,7	6,74	CCAGATAAAAACAA GGCCCTG	961	26438
АПНЦ_ACO_01063	111	1,51E-07	0,5	6,82	GTAATGATTTGTG CCTGGCA	963	38055
АПНЦ_ACO_01070	108	7,36E-09	0,6	8,13	TCATCATGCATAA GCAGCCT	970	51845
АПНЦ_ACO_01074	106	3,63E-08	0,4	7,44	TGTCATCATGCAT AAGCAGC	974	51847
АПНЦ_ACO_01081	61	2,46E-07	0,4	6,61	AATTCCAAGTGCC AGACCCT	981	22939
АПНЦ_ACO_01086	106	1,66E-07	0,4	6,78	TGCATAAGCAGCC TGAGTCT	986	51839
АПНЦ_ACO_01087	90	5,45E-08	0,7	7,26	AAGAGGCTATTGA GCACCCT	987	12324
АПНЦ_ACO_01091	112	5,30E-08	0,6	7,28	GGAAGGACTTGGG TCTTACT	991	22765
АПНЦ_ACO_01098	106	4,10E-08	0,6	7,39	CTCAACTCAGGCT AGCTACT	998	36619
АПНЦ_ACO_01112	88	6,80E-08	0,6	7,17	GAGGCTGACAAGG GTAAGAG	1012	5402
АПНЦ_ACO_01115	102	9,77E-08	0,7	7,01	GGGGCTTTGAACT GTGCTTG	1015	22255
АПНЦ_ACO_01119	102	1,44E-08	0,9	7,84	TCTGGCTAGAAAT GTAGGCA	1019	35620
АПНЦ_ACO_01131	73	2,55E-07	0,6	6,59	CAGAGAGGAGAAC AGTGGAG	1031	12068

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01141	107	3,48E-08	0,6	7,46	TAAATTCCAAGTGCCAGACC	1041	22941
АПНЦ_АСО_01148	71	1,02E-07	0,8	6,99	CCTGACATAGCCACACAGCC	1048	11447
АПНЦ_АСО_01157	85	1,87E-07	0,5	6,73	TAGGGCCACAAAATAGGTCTC	1057	579
АПНЦ_АСО_01158	90	9,36E-08	0,6	7,03	GGGCCACAAAATAGGTCTCTT	1058	577
АПНЦ_АСО_01164	94	5,83E-08	0,5	7,23	ACATGGCCAGAAAACACTTA	1064	53766
АПНЦ_АСО_01181	107	7,65E-08	1,2	7,12	TTAGAGGCTGACAGGGTAA	1081	5405
АПНЦ_АСО_01185	148	4,42E-08	0,7	7,35	TGCCAGGCGAGAAATTGCTT	1085	40021
АПНЦ_АСО_01187	136	5,41E-09	0,9	8,27	GAAGTATGCCTCTACCTCC	12	38135
АПНЦ_АСО_01188	133	6,10E-09	0,9	8,21	GCATGAGAGCACCACCTAG	1087	64454
АПНЦ_АСО_01189	96	1,06E-08	0,9	7,98	CCTTGCCCAACTGTCTCTTT	1088	13414
АПНЦ_АСО_01206	117	6,23E-09	0,8	8,21	TCTCAACTCAGGCTAGCTAC	1105	36620
АПНЦ_АСО_01209	113	3,25E-08	0,6	7,49	AGGGGGCTTTGAACTGTGCT	1108	22257
АПНЦ_АСО_01214	107	3,70E-08	0,8	7,43	GAAGGAAGTCCAGTAACCAC	1113	7307
АПНЦ_АСО_01218	115	2,07E-09	0,9	8,68	GTGAACAGATTCCAGCAGAG	1117	36429
АПНЦ_АСО_01230	100	7,91E-09	0,8	8,1	CCAAGGCTGCAAAAGCTAAA	1129	65054
АПНЦ_АСО_01231	97	1,01E-08	1,1	8	CATGGCCAGAAAACACTTAG	1130	53765
АПНЦ_АСО_01232	119	3,01E-09	1,2	8,52	AGTAGGCAGCAGAGGTTTTTC	1131	37755
АПНЦ_АСО_01236	121	2,54E-08	1,1	7,6	ATGAGAGCACCCACCTAGCC	1135	64452
АПНЦ_АСО_01237	110	1,70E-08	0,7	7,77	TGGGAGAGAAAAGCAGAGAT	1136	39718
АПНЦ_АСО_01264	116	5,53E-09	0,7	8,26	CTTTTTGGAGTTCGAGAGGC	1163	26625
АПНЦ_АСО_01270	104	5,70E-09	0,7	8,24	ACTGAACTGATGCTCTTACC	13	38138
АПНЦ_АСО_01275	123	1,68E-08	0,7	7,78	AAGCCAAGCCCAAACACTAA	15	59756
АПНЦ_АСО_01289	90	3,75E-08	0,6	7,43	ACCAACCAGAGGGGAAAATA	1186	39863
АПНЦ_АСО_01301	88	4,98E-08	0,6	7,3	TTCCAGCAGAGATATGGCA	1198	36420
АПНЦ_АСО_01302	95	2,29E-08	0,2	7,64	TTAACATGTGCTGAACACCC	1199	7035
АПНЦ_АСО_01306	98	8,57E-09	0,6	8,07	TACATGGCCAGAAAACACTT	14	53767
АПНЦ_АСО_01309	94	3,54E-08	0,6	7,45	AAAAGGAACATCAAGGCGC	1205	64232
АПНЦ_АСО_01322	94	5,10E-09	0,6	8,29	ACTTGTGACCTTACAGTACCA	1218	30266
АПНЦ_АСО_01335	92	3,33E-08	0,6	7,48	CTAGTGGCAGCTCTCAGACA	1231	64047
АПНЦ_АСО_01336	80	9,10E-08	1,1	7,04	GATCTTGGGCAAAAGTGTGT	1232	36389

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	nH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01341	114	1,97E-08	0,9	7,71	GGCAGCACAGGTT TTCTGAC	1237	37751
АПНЦ_АСО_01343	121	8,78E-08	0,6	7,06	TGTACATGGCCAG AAACCAC	1239	53769
АПНЦ_АСО_01347	112	8,52E-08	1	7,07	GGAGGGTAGGCTT TGACAAA	1243	96842
АПНЦ_АСО_01353	117	1,03E-08	1	7,99	GCTTCTGCGTAT GGGCATC	1249	64119
АПНЦ_АСО_01617	103	1,77E-9	0,8	8,75	GTTTTTCATCAATA TCTGCAA	1264	46216

Таблица К. Гэпмеры 5-10-5 МОЭ, комплементарные экзонам РНК

АПНЦ

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	nH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00838	71	3,74E-11		10,43	CGGTGCCATTACT CCCTTC	17	16400
АПНЦ_АСО_00839	94	1,81E-10	0,5	9,74	GТАААТATGTCAG TCTCCCG	58	18540
АПНЦ_АСО_00840	112	1,03E-09	0,6	8,99	GGGTCTCTAACG ACAGTAG	59	25550
АПНЦ_АСО_00841	116	4,46E-09	0,4	8,35	GGGGTCTCTAAC GACAGTA	60	25551
АПНЦ_АСО_00842	109	1,72E-08	0,5	7,77	GGATGGGGTTCTC ТААСGAC	61	25555
АПНЦ_АСО_00843	107	4,88E-09	0,7	8,31	GAGCGATCGGAAG CTCCCTG	62	27763
АПНЦ_АСО_00844	108	6,86E-09	0,6	8,16	AGAGCGATCGGAA GCTCCCT	63	27764
АПНЦ_АСО_00846	94	7,09E-10	0,6	9,15	GTTGCTATCTAGG GATCACC	64	29769
АПНЦ_АСО_00847	99	1,95E-09	0,7	8,71	GCGAAGGACTATA ТААТАGG	65	33628
АПНЦ_АСО_00848	111	2,12E-09	0,9	8,67	GGТААСТТАGGAC AAGGTCC	66	38957
АПНЦ_АСО_00849	102	2,42E-09	0,7	8,62	TTCACATAAAGTA GCCGCTA	67	40930
АПНЦ_АСО_00850	98	1,02E-09	0,9	8,99	ACTTCACATAAAG TAGCCGC	68	40932
АПНЦ_АСО_00852	93	3,67E-10	0,9	9,44	ATAGCCGACATAC ATCTCCA	69	49734
АПНЦ_АСО_00853	94	6,94E-10	0,8	9,15	GACGGATCAGACA CTCTTAC	70	52858
АПНЦ_АСО_00854	105	3,67E-08	0,9	7,44	TGCCTCACGGATG TCCGTGT	71	59974
АПНЦ_АСО_00855	80	6,28E-10	0,7	9,2	GCTCGAGATTAGT TCTTCCC	72	69469
АПНЦ_АСО_00856	90	3,14E-09	0,5	8,5	GCCACTAGTAGAT GACAGTT	73	71531
АПНЦ_АСО_00857	98	3,05E-09	0,5	8,52	GATGGAAATTTACC CCCTAGT	74	74726
АПНЦ_АСО_00858	86	2,53E-08	0,5	7,6	AGCAGAAGCATGC GGCTACC	75	76062
АПНЦ_АСО_00859	82	1,25E-09	0,6	8,9	GGTATCGTCATGG AATTTGG	76	N/A

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_00860	79	2,15E-07	0,6	6,67	GATCTAAGGACCC TCAACAA	77	N/A
АПНЦ_АСО_00861	107	2,55E-08	0,8	7,59	GGATCTAAGGACC CTCAACA	78	N/A
АПНЦ_АСО_00862	85	3,76E-10	0,5	9,42	ACTCTATCTTGAG GCACACC	79	N/A
АПНЦ_АСО_00863	94	8,79E-09	0,5	8,06	CTGTTAATGTAGT AGGAGCA	80	N/A
АПНЦ_АСО_00864	85	2,15E-08	0,7	7,67	ACTGTTAATGTAG TAGGAGC	81	N/A

Таблица Л. Смешанный гэпмер 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01618	100	1,74E-09	0,8	8,76	GCAGTTCTATCC CACTCATC	4	18926
АПНЦ_АСО_01619	126	1,21E-08	0,8	7,92	CCGGTGCCATTA CTCCSTTT	7	16401
АПНЦ_АСО_01620	74	3,16E-09	12,2	8,5	CCAAGTGCCAGA CCSTTTCA	10	22935
АПНЦ_АСО_01621	118	1,18E-09	0,9	8,93	TTGCAGATAAAS CATCCCAC	8	22297
АПНЦ_АСО_01623	75	6,79E-10	1,2	9,17	AATAGCATCSTT CCACACCA	5	23410
АПНЦ_АСО_01626	113	3,94E-09	1,1	8,4	CCGGTGCCATTAC TCCSTTTC	17	16400

Таблица М. Смешанный гэпмер 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ

Название соединения	DELTA Inhib Obs (%)	IC ₅₀ (M)	pH (-)	pIC ₅₀ (-)	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1
АПНЦ_АСО_01608	74	1,11E-09	1,1	8,96	GCAGTTCTATCCC ACTCATC	4	18926
АПНЦ_АСО_01609	105	4,09E-08	0,7	7,39	CCGGTGCCATTAC TCCSTTT	7	16401
АПНЦ_АСО_01610	95	2,74E-09	1,2	8,56	CCAAGTGCCAGAC CSTTTCA	10	22935
АПНЦ_АСО_01611	115	4,63E-09	1	8,33	TTGCAGATAAACC ATCCCAC	8	22297
АПНЦ_АСО_01612	93	2,24E-09	0,8	8,65	GCAGATAAACCAT CCCACTT	11	22295
АПНЦ_АСО_01613	87	8,49E-10	0,7	9,07	AATAGCATCSTTC CACACCA	5	23410
АПНЦ_АСО_01614	100	2,85E-09	0,8	8,54	AGTGCCAGACCST TTCATTA	9	22932
АПНЦ_АСО_01615	99	2,52E-09	1,1	8,6	ATCACSTTCAAAC CCSTTTC	6	29755
АПНЦ_АСО_01616	97	1,16E-08	0,9	7,93	CCGGTGCCATTACT CCSTTTC	17	16400

Пример 4: Переносимость и эффективность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных человеческому АПНЦ у мышей чАПНЦ

[242] Мыши трехмесячного возраста с чАПНЦ получали одноразовую ИЦВ инъекцию модифицированного олигонуклеотида из перечисленных в указанной таблице в дозе 30 нмоль. Каждый модифицированный олигонуклеотид комплементарен геномной нуклеиновокислотной последовательности человеческого АПНЦ (SEQ ID NO: 1). Позиции в таблицах обозначают 5'-нуклеозид, которому олигонуклеотид комплементарен в человеческой нуклеиновокислотной последовательности (SEQ ID NO: 1).

[243] Для исследования переносимости показатель переносимости представлен как балл набора функциональных тестов (НФТ), наблюдаемый через один час после инъекции.

[244] Для исследования эффективности большинство экспериментальных групп состояли из трех животных. Мышей умерщвляли через две недели или шесть недель после инъекции, согласно указанию. Ткань головного мозга собирали и уровень мРНК чАПНЦ измеряли, как описано выше. Результаты представлены в таблицах как процент уменьшения количества мРНК АПНЦ относительно контрольных групп, получавших инертную основу. Значение уменьшения 0 % указывает, что соединение не давало эффекта.

I. Переносимость гэдмеров 5-10-5 МОЭ (PS)

[245] Каждый АСО в Таблице N является гэдмером 5-10-5 МОЭ, как описано выше, причем все цитозинового остатка в каждом гэдмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными (PS) связями. ФИГУРА 4 является столбчатой диаграммой сравнения переносимости выбранных гэдмеров 5-10-5 МОЭ. Соединения, имеющие НФТ свыше десяти, исключали из дальнейших анализов. Структура АПНЦ_АСО_01617 является такой, как описано выше.

Таблица N. Переносимость гэдмеров 5-10-5 МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	6,25
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	3,3

Название соединения	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00038	ТССТТТСАТГААТАСАТССА	253	2	0
АПНЦ_АСО_00040	АГТССТТТСАТГААТАСАТС	255	4	3
АПНЦ_АСО_00056	АГССАСААСТСССТССТТГГ	271	32	14
АПНЦ_АСО_00057	САГССАСААСТСССТССТТГ	272	33	11
АПНЦ_АСО_00058	ГСАГССАСААСТСССТССТТ	273	34	4
АПНЦ_АСО_00080	ГССАСАСССТГТТТГГТТТТ	295	61	3
АПНЦ_АСО_00091	СТГСТГСТТСТГССАСАССС	306	72	8
АПНЦ_АСО_00116	ГССТАСАТАГАГААСАСССТ	331	N/A	3
АПНЦ_АСО_00162	АСТГСТГТСАСАССССГТСАС	377	13337	5
АПНЦ_АСО_00165	ГСТАСТГСТГТСАСАССССГТ	380	13340	11
АПНЦ_АСО_00166	ГГСТАСТГСТГТСАСАССССГ	381	13341	8
АПНЦ_АСО_00186	ГСТСССТССАСТГТСТТСТГ	401	13361	12
АПНЦ_АСО_00187	ТГСТСССТССАСТГТСТТСТ	402	13362	8
АПНЦ_АСО_00189	СССТГСТСССТССАСТГТСТ	404	13365	3
АПНЦ_АСО_00190	ТСССТГСТСССТССАСТГТС	405	13366	9
АПНЦ_АСО_00194	АТГСТСССТГСТСССТССАС	409	13370	0
АПНЦ_АСО_00198	ТГСААТГСТСССТГСТСССТ	413	13374	7
АПНЦ_АСО_00199	СТГСААТГСТСССТГСТССС	414	13375	4
АПНЦ_АСО_00215	ТСТТГСССААСТГГТССТТТ	430	N/A	11
АПНЦ_АСО_00523	АТТТСАСТСТСАТГГТГССТ	573	14576	9
АПНЦ_АСО_00530	ГТАСАТГТТТСССТГТТГСТ	580	15596	9
АПНЦ_АСО_00537	ССГГТГССАТТАСТСССТТТ	7	16401	1
АПНЦ_АСО_00554	ГСАГТТСТАТСССАСТСАТС	4	18926	0
АПНЦ_АСО_00555	АТГСАГТТСТАТСССАСТСА	603	18928	2,33
АПНЦ_АСО_00559	ТСТГГСТСАГТАТТСТТТГС	607	20158	10
АПНЦ_АСО_00560	СССАСАТСТААГСАГГААГА	608	20258	10,33
АПНЦ_АСО_00568	ГСАГАТАААССАТСССАСТТ	11	22295	4,33
АПНЦ_АСО_00569	ТГСАГАТАААССАТСССАСТ	616	22296	0,66

Название соединения	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00570	TTGCAGATAAACCCATCCCAC	8	22297	1,66
АПНЦ_АСО_00576	AGTGCCAGACCSTTTTCATTA	9	22932	3,66
АПНЦ_АСО_00577	ССААГТGCCAGACCSTTTCA	10	22935	4
АПНЦ_АСО_00579	ААТАGCATCCTTCCACACCA	5	23410	0,33
АПНЦ_АСО_00580	СААТАGCATCCTTCCACACC	623	23411	1
АПНЦ_АСО_00593	СТТGGGCTGGACTTTTTTGC	635	26606	11
АПНЦ_АСО_00617	АТCACCTTCAAACCCCTTTC	6	29755	0,66
АПНЦ_АСО_00619	TGTTTTGCTGCTCGAATCAT	659	29794	10
PBS	N/A		N/A	0,3
АПНЦ_АСО_00635	AGCAGAGATTATGGCAGAGA	674	36416	10
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGTCACTTGCTC	251	13307	3,3
АПНЦ_АСО_00636	CACAAGTAGGCAGCACAGGT	675	37759	12
АПНЦ_АСО_00637	GCACAAGTAGGCAGCACAGG	676	37760	14
АПНЦ_АСО_00646	GGGAAAATATGGGGGCAACA	685	39852	1
АПНЦ_АСО_00648	AGGGGAAAATATGGGGGCAA	687	39854	0,33
АПНЦ_АСО_00650	CACCAACCAACCAGAGGGGA	689	39868	0,33
АПНЦ_АСО_00682	TGGGAACCCTTCTGTCAATCA	720	51859	8
АПНЦ_АСО_00683	AGGCAGGGCTAGACAAAATG	721	52064	0
АПНЦ_АСО_00684	GAGGCAGGGCTAGACAAAAT	722	52065	11
АПНЦ_АСО_00685	AGAGGCAGGGCTAGACAAAA	723	52066	9
АПНЦ_АСО_00688	ACCCTGCTAGCCAGAAGAGA	726	59374	10
АПНЦ_АСО_00689	AACCCTGCTAGCCAGAAGAG	727	59375	9
АПНЦ_АСО_00710	CAGACAATGGGAGACAGGAG	748	64033	11
АПНЦ_АСО_00733	ACACACGAATGCACACACAT	771	65743	4,66
АПНЦ_АСО_00744	GGGAAGGACCTGCTGATCTA	782	71346	10
АПНЦ_АСО_00763	CCAGGGACTGACACAGAGAC	801	73482	9
АПНЦ_АСО_00789	AGTGGGGAGGGTAGGCTTTG	827	96847	11
АПНЦ_АСО_00838	CGGTGCCATTACTCCCTTTC	17	16400	1,33

Название соединения	Немодифицированная последовательность	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00839	GТАААТАТGTCAGTCTCCCG	58	18540	12
АПНЦ_АСО_00840	GGGTTCTCTAACGACAGTAG	59	25550	10
АПНЦ_АСО_00841	GGGGTTCTCTAACGACAGTA	60	25551	11
АПНЦ_АСО_00842	GGATGGGGTTCTCTAACGAC	61	25555	14
АПНЦ_АСО_00849	TTCACATAAAGTAGCCGCTA	67	40930	9
АПНЦ_АСО_00850	ACTTACATAAAGTAGCCGC	68	40932	11
АПНЦ_АСО_00851	TAGCCGACATACATCTCCAA	57	49733	1
АПНЦ_АСО_00852	ATAGCCGACATACATCTCCA	69	49734	3
АПНЦ_АСО_00854	TGCCTCACGGATGTCCGTGT	71	59974	6
АПНЦ_АСО_00855	GCTCGAGATTAGTTCTTCCC	72	69469	4
АПНЦ_АСО_00856	GCCACTAGTAGATGACAGTT	73	71531	10
АПНЦ_АСО_00858	AGCAGAAGCATGCGGCTACC	75	76062	10
АПНЦ_АСО_00859	GGTATCGTCATGGAATTTGG	76	N/A	14
АПНЦ_АСО_00860	GATCTAAGGACCCTCAACAA	77	N/A	6
АПНЦ_АСО_00861	GGATCTAAGGACCCTCAACA	78	N/A	4,33
АПНЦ_АСО_00862	ACTCTATCTTGAGGCACACC	79	N/A	5
АПНЦ_АСО_01897	ATTCCSTTTACACCACACT	1263	N/A	0,33
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGТСАСТTGCTC	251	13307	1,67
PBS	N/A		N/A	0,33
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGТСАСТTGCTC	251	13307	6,33
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGТСАСТTGCTC	251	13307	3,67
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGТСАСТTGCTC	251	13307	5,67
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCAATATCTGCAA	1264	46216	0,67

II. Эффективность гэлмеров 5-10-5 МОЭ (PS)

[246]Каждый из АСО, перечисленных в Таблице О, является гэлмером 5-10-5 МОЭ, как описано выше, причем все цитозинные остатки в каждом гэлмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. **ФИГУРА 4** является столбчатой диаграммой

сравнения эффективности выбранных гэммеров 5-10-5 МОЭ. Структура АПНЦ_АСО_01617 является такой, как описано выше.

[247] Как показано ниже, несколько АСО уменьшали количество мРНК АПНЦ человека у мышей через две недели после инъекции.

5

Таблица О. Эффект гэммеров 5-10-5 МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО (SEQ ID NO)	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	Время после инъекции	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	67
АПНЦ_АСО_00537	ССGGTGCCАТТАСТСССТТТ	7	16401	2 недели	45
АПНЦ_АСО_00554	GCAGTTCTATCCCАСТСАТС	4	18926	2 недели	70
АПНЦ_АСО_00555	АТGCAGTTCTATCCCАСТСА	603	18928	2 недели	55
АПНЦ_АСО_00568	GCAGATAAACCAТССCAСТТ	11	22295	2 недели	30
АПНЦ_АСО_00569	TGCAGATAAACCAТССCAСТ	616	22296	2 недели	20
АПНЦ_АСО_00570	TTGCAGATAAACCAТССCAC	8	22297	2 недели	22
АПНЦ_АСО_00576	AGTGCCAGACCCТТТСАТТА	9	22932	2 недели	19
АПНЦ_АСО_00577	ССАAGTGCCAGACCCТТТСА	10	22935	2 недели	42
АПНЦ_АСО_00579	ААТАGСАТСТТССАСАССА	5	23410	2 недели	43
АПНЦ_АСО_00580	СААТАGСАТСТТССАСАСС	623	23411	2 недели	39
АПНЦ_АСО_00617	АТСАСТТТСААССССТТТС	6	29755	2 недели	30
PBS			N/A	2 недели	0
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	67
АПНЦ_АСО_00646	GGGAAAАТATGGGGGCAACA	685	39852	2 недели	11
АПНЦ_АСО_00648	AGGGGAAAАТATGGGGGCAA	687	39854	2 недели	6
АПНЦ_АСО_00650	САССАССАССАGAGGGGA	689	39868	2 недели	0
АПНЦ_АСО_00733	АСАСАСGAATGCАСАСАСАТ	771	65743	2 недели	11
АПНЦ_АСО_00838	CGGTGCCАТТАСТСССТТТС	17	16400	2 недели	42
АПНЦ_АСО_00851	TAGCCGACАТАСАТСТССАА	57	49733	2 недели	54
АПНЦ_АСО_00852	АТАGCCGACАТАСАТСТССА	69	49734	2 недели	58
АПНЦ_АСО_00855	GCTCGAGАТТАGТТСТТССС	72	69469	2 недели	40
АПНЦ_АСО_00860	GATCTAAGGACCCТСААСАА	77	N/A	2 недели	0
АПНЦ_АСО_00861	GGATCTAAGGACCCТСААСА	78	N/A	2 недели	0
АПНЦ_АСО_00862	АСТСТАТСТТGAGGCАСАСС	79	N/A	2 недели	28
АПНЦ_АСО_01897	АТТССТТТАСАССАСТ	1263	N/A	2 недели	0

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО (SEQ ID NO)	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	Время после инъекции	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	66
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	70
АПНЦ_АСО_01617	ГТТТТСАТСААТАТСТГСАА	1264	46216	2 недели	58,4

III. Переносимость смешанных гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS)

[248] Каждый из АСО, перечисленных в Таблице Р, является смешанным гэлмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ, за исключением АПНЦ_АСО_00033, который является гэлмером 5-10-5 МОЭ как описано выше, и служит препаратом сравнения. Смешанные гэлмеры ЗНК/МОЭ имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегмент крыла включает три нуклеозида ЗНК и два нуклеозида 2'-МОЭ. Таким образом, АСО включает, от 5' до 3', 3 нуклеозида ЗНК, два нуклеозида 2'-МОЭ, 10 2'-дезоксинуклеозидов, два нуклеозида 2'-МОЭ и 3 нуклеозида ЗНК. Все цитозиновые остатки в каждом гэлмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями.

[249] Другие эксперименты для определения уровня уменьшения мРНК для соединений 00937, 00938, 00941 и 00942 не выполняли, поскольку они не продемонстрировали перспективных результатов НФТ. Мышей, получавших эти соединения, умерщвляли.

Таблица Р. Переносимость смешанных гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО (SEQ ID NO)	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00937	ССАСГГСААТТТГА	173	N/A	14
АПНЦ_АСО_00938	ТАСААСТААССАСГГС	174	N/A	11
АПНЦ_АСО_00941	ТАСТАТСТТАСГТГГС	179	N/A	12
АПНЦ_АСО_00942	САСАТАААГТАГССГС	182	N/A	12
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	1,67
PBS			N/A	0,33

IV. Переносимость гэнмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[250]Каждый из АСО, перечисленных в **Таблице Q** (кроме препарата сравнения АПНЦ_АСО_00033) является смешанным гэнмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. **ФИГУРА 5** является столбчатой диаграммой сравнения переносимости выбранных смешанных гэнмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. Все цитозины в каждом гэнмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными (PS) связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19, которые являются фосфодиэфирными (PO) связями.

10 **Таблица Q. Переносимость смешанных гэнмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ**

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО (SEQ ID NO)	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_01618	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	0,67
АПНЦ_АСО_01619	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	16401	3,33
АПНЦ_АСО_01620	CCAAGTGCCAGACCSTTTCA	10	22935	2,33
АПНЦ_АСО_01621	TTGCAGATAAACCATCCAC	8	22297	0,33
АПНЦ_АСО_01622	GCAGATAAACCATCCACTT	11	22295	1
АПНЦ_АСО_01623	AATAGCATCCTTCCACACCA	5	23410	0,83
АПНЦ_АСО_01624	AGTGCCAGACCSTTTTCATTA	9	22932	1
АПНЦ_АСО_01625	ATCACSTTCAAACCCSTTTC	6	29755	1,33
АПНЦ_АСО_01626	CCGGTGCCATTACTCCSTTTC	17	16400	1,33
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	6,33
PBS	N/A			0
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	3,67
АПНЦ_АСО_01823	GAACTGATGCCTCTACCTCC	12	38135	7,33
АПНЦ_АСО_01824	ACTGAACTGATGCCTCTACC	13	38138	5,67
АПНЦ_АСО_01825	TACATGGCCAGAAACCACTT	14	53767	2,67
АПНЦ_АСО_01826	AAGCCAAGCCCAAACACTAA	15	59756	3,67
АПНЦ_АСО_01822	TCCAAAGGAGCACCAACCAA	16	39878	2
PBS	N/A			0,67

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО (SEQ ID NO)	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	5,67
PBS	N/A		N/A	0,67

V. Переносимость гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[251] Каждый из АСО, перечисленных в Таблице R, является гэлмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. Все цитозиновые остатки в каждом гэлмере являются 5-метилцитозинами. Все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5 и 16 и 17, которые являются фосфодиэфирными связями.

Таблица R. Переносимость смешанных гэлмеров 3-2-10-2-3- ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_01818	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	2,33
АПНЦ_АСО_01819	TTGCAGATAAACCATCCAC	8	22297	0
АПНЦ_АСО_01820	ATCACSTTCAAACCCSTTTC	6	29755	0,67
АПНЦ_АСО_01821	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	16401	0,33

VI. Переносимость гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[252] Каждый из АСО, перечисленных в Таблице S, является гэлмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. Все цитозиновые остатки в каждом гэлмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

Таблица S. Переносимость смешанных гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_01811	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	0,67
АПНЦ_АСО_01814	TTGCAGATAAACCATCCAC	8	22297	0,33
АПНЦ_АСО_01815	ATCACSTTCAAACCCSTTTC	6	29755	0,67

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_01817	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	16401	1

VII. Эффективность гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[253] Каждый из АСО, перечисленных в Таблица Т (кроме препарата сравнения АПНЦ_АСО_00033) является смешанным гэпмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. **ФИГУРА 5** является столбчатой диаграммой сравнения эффективности выбранных смешанных гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ. Все цитозины в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19, которые являются фосфодиэфирными связями.

[254] Как показано ниже, несколько АСО уменьшали количество мРНК АПНЦ человека у мышей через две недели после инъекции.

Таблица Т. Эффект смешанных гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей

чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	Время после инъекции	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	66
PBS	N/A		N/A	2 недели	0
АПНЦ_АСО_01618	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	2 недели	56
АПНЦ_АСО_01619	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	16401	2 недели	20
АПНЦ_АСО_01620	ССААГТГССАГАССТТТСА	10	22935	2 недели	49
АПНЦ_АСО_01621	ТТГСАГАТАААССАТСССАС	8	22297	2 недели	46
АПНЦ_АСО_01622	GCAGATAAACCATCCCACTT	11	22295	2 недели	30
АПНЦ_АСО_01623	ААТАГСАТССТТССАССА	5	23410	2 недели	52
АПНЦ_АСО_01624	АГТГССАГАССТТТСАТТА	9	22932	2 недели	26
АПНЦ_АСО_01625	АТСАСТТСАААСССТТТС	6	29755	2 недели	54
АПНЦ_АСО_01626	СГГТГССАТТАСТСССТТТС	17	16400	2 недели	26
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	70
АПНЦ_АСО_01824	АСТГААСТГАТГССТСТАСС	13	38138	6 недель	37
АПНЦ_АСО_01825	ТАСАТГССАГАААССАСТТ	14	53767	6 недель	0

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	Время после инъекции	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_01826	AAGCCAAGCCCAAACACTAA	15	59756	6 недель	6
АПНЦ_АСО_01822	TCCAAAGGAGCACCAACCAA	16	39878	6 недель	48
АПНЦ_АСО_0033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	6 недель	66
АПНЦ_АСО_01623	AATAGCATCCTTCCACACCA	5	23410	6 недель	72,6
АПНЦ_АСО_01625	АТСАССТТCAAACCCСТТТС	6	29755	6 недель	71,9
АПНЦ_АСО_01621	TTGCAGATAAACCATCCCAC	8	22297	6 недель	63,4

VIII. Эффективность гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[255] Каждый АСО в Таблице U является гэпмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ.

5 Все цитозины в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями, за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, и 16 и 17, которые являются фосфодиэфирными связями.

[256] Как показано ниже, АСО уменьшали количество мРНК АПНЦ человека у мышей через две недели после инъекции.

10 **Таблица U. Эффект смешанных гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ**

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_01818	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	67,5
АПНЦ_АСО_01819	TTGCAGATAAACCATCCCAC	8	22297	57,4
АПНЦ_АСО_01820	АТСАССТТCAAACCCСТТТС	6	29755	62,2
АПНЦ_АСО_01821	CCGGTGCCATТАСТСССТТТ	7	18602	50,8

IX. Эффективность гэпмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ (PS/PO)

[257] Каждый АСО в Таблице V является гэпмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ.

15 Все цитозиновые остатки в каждом из гэпмеров являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

[258]Как показано ниже, АСО уменьшали количество мРНК АПНЦ человека у мышей через две недели после инъекции.

Таблица V. Эффект смешанных гэлмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_01811	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	24,2
АПНЦ_АСО_01814	TTGCAGATAAACCATCCAC	8	22297	47
АПНЦ_АСО_01815	ATCACSTTCAAACCCSTTTC	6	29755	42,6
АПНЦ_АСО_01817	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	18602	57,9

5

Х. Переносимость гэлмеров 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ (PS/PO)

[259]Каждый из АСО, перечисленных в Таблице W (кроме препарата сравнения АПНЦ_АСО_00033), является гэлмером 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ.

ФИГУРА 6 является столбчатой диаграммой сравнения переносимости выбранных 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ гэлмеры. Гэлмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегмент крыла включает два нуклеозида МНК и три нуклеозида 2'-МОЭ. Таким образом, каждый АСО включает, от 5' до 3', два нуклеозида МНК, три нуклеозида 2'-МОЭ, 10 2'-дезоксинуклеозидов, три нуклеозида 2'-МОЭ, и два нуклеозида МНК. Все цитозины в каждом гэлмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

15

Таблица W. Переносимость смешанных гэлмеров 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

20

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	1,67
PBS	N/A		N/A	0,33
АПНЦ_АСО_01608	GCAGTTCTATCCCACTCATC	4	18926	0,5
АПНЦ_АСО_01609	CCGGTGCCATTACTCCSTTT	7	16401	2

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	НФТ (1 ч)
АПНЦ_АСО_01610	ССААГТGCCAGACCCTTTCA	10	22935	3
АПНЦ_АСО_01611	TTGCAGATAAACCATCCAC	8	22297	0,81
АПНЦ_АСО_01612	GCAGATAAACCATCCCACTT	11	22295	1
АПНЦ_АСО_01613	ААТАGCATCCTTCCACACCA	5	23410	0,33
АПНЦ_АСО_01614	AGTGCCAGACCCTTTTCATTA	9	22932	1
АПНЦ_АСО_01615	ATCACCTTCAAACCCCTTTC	6	29755	1,33
АПНЦ_АСО_01616	CGGTGCCATТАCTCCCTTTC	17	16400	2,67
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGTCАСТTGCTC	251	13307	6,33
PBS	N/A		N/A	0
АПНЦ_АСО_01790	GAACTGATGCCTCTACCTCC	12	38135	9
АПНЦ_АСО_01791	ACTGAACTGATGCCTCTACC	13	38138	6,33
АПНЦ_АСО_01792	TACATGGCCAGAAACCACTT	14	53767	2,67
АПНЦ_АСО_01793	AAGCCAAGCCCAAACACTAA	15	59756	1
АПНЦ_АСО_01789	TCCAAAGGAGCACCAACCAA	16	39878	2
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТGTCАСТTGCTC	251	13307	3,67
PBS	N/A		N/A	0,67

XI. Эффективность гэпмеров 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ (PS/PO)

[260]Каждый из АСО, перечисленных в Таблице X (кроме препарата сравнения АПНЦ_АСО_00033), является гэпмером 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ.

5 **ФИГУРА 6** является столбчатой диаграммой сравнения эффективности выбранных гэпмеров 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеотидных оснований, причем центральный сегмент гэпа включает десять 2'-дезоксинуклеозидов, и каждый сегмент крыла включает три нуклеозида МНК и два нуклеозида 2'-МОЭ. Таким образом, каждый АСО включает, от 5' до 3', три нуклеозида МНК, два нуклеозида 2'-МОЭ, 10 2'-дезоксинуклеозидов, два нуклеозида 2'-МОЭ и три нуклеозида МНК. Все цитозины в каждом гэпмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между нуклеозидами 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

[261] Как показано ниже, АСО значительно уменьшали количество мРНК АПНЦ человека у мышей уже через две недели после инъекции.

Таблица X. Эффект смешанных гэммеров 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	SEQ ID NO немодифицированного олигонуклеотида	Позиция в SEQ ID NO: 1	Время после инъекции	% уменьшения мРНК
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	66
PBS	N/A		N/A	2 недели	0
АПНЦ_АСО_01608	ГСАГТТСТАТССАСТСАТС	4	18926	2 недели	67
АПНЦ_АСО_01609	ССГГТГССАТТАСТСССТТТ	7	16401	2 недели	27
АПНЦ_АСО_01610	ССААГТГССАГАСССТТТСА	10	22935	2 недели	50
АПНЦ_АСО_01611	ТТГСАГАТАААССАТСССАС	8	22297	2 недели	58
АПНЦ_АСО_01612	ГСАГАТАААССАТСССАСТТ	11	22295	2 недели	55
АПНЦ_АСО_01613	ААТАГСАТЦСТТССАСАССА	5	23410	2 недели	78
АПНЦ_АСО_01614	АГТГССАГАСССТТТСАТТА	9	22932	2 недели	49
АПНЦ_АСО_01615	АТСАСТТСАААССССТТТС	6	29755	2 недели	44
АПНЦ_АСО_01616	ССГГТГССАТТАСТСССТТТС	17	16400	2 недели	50
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	2 недели	70
АПНЦ_АСО_01791	АСТГААСТГАТГССТСТАСС	13	38138	6 недель	44,5
АПНЦ_АСО_01792	ТАСАТГГССАГАААССАСТТ	14	53767	6 недель	19,7
АПНЦ_АСО_01793	ААГССААГСССАААСТАА	15	59756	6 недель	6,7
АПНЦ_АСО_01789	ТССАААГГАГСАССААССАА	16	39878	6 недель	37,7
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	6 недель	69,7
АПНЦ_АСО_01613	ААТАГСАТЦСТТССАСАССА	5	23410	6 недель	82,2
АПНЦ_АСО_01608	ГСАГТТСТАТССАСТСАТС	4	18926	6 недель	76,8
АПНЦ_АСО_01611	ТТГСАГАТАААССАТСССАС	8	22297	6 недель	43,5
АПНЦ_АСО_01612	ГСАГАТАААССАТСССАСТТ	11	22295	6 недель	46,5
АПНЦ_АСО_00033	ССААСАТТТГТСАСТТГСТС	251	13307	6 недель	65,9

Пример 5: Переносимость, эффективность и биораспределение многократных доз модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных человеческому АПНЦ, у мышей чАПНЦ

[262] Мыши трехмесячного возраста с чАПНЦ получали одноразовую ИЦВ инъекцию одного из перечисленных модифицированных олигонуклеотидов в дозах, описанных в указанных таблицах. Мышей чАПНЦ разделяли на группы по шесть мышей. Группа из шести мышей получала PBS в качестве отрицательного контроля для каждого эксперимента. Для исследования переносимости показатель переносимости представлен как балл набора функциональных тестов (НФТ), наблюдаемый через один час после инъекции.

[263] Для исследования эффективности мышей умерщвляли через четыре недели после-инъекции, за исключением показателей, отмеченных звездочкой, когда анализы проводили через две недели после инъекции. Ткань коры головного мозга собирали и уровень чАПНЦ мРНК измеряли как описано выше и уровень альфа-синуклеинового белка измеряли при помощи комплекта для анализа ELISA, как описано выше. Результаты представлены в таблицах как процент уменьшения количества мРНК АПНЦ и альфа-синуклеинового белка относительно контрольных групп, получавших инертную основу (PBS). Значение уменьшения 0 % указывает, что соединение не давало эффекта.

[264] Для исследования биораспределения концентрацию АПНЦ_АСО в коре мышей чАПНЦ определяют при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с детектированием флуоресценции.

I. Переносимость и эффективность многократных доз 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ, 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ и гэдмеров 5-10-5 МОЭ (PS/PO)

[265] АПНЦ_АСО_01613 в Таблице Y является гэдмером 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ как описано выше, в котором межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17-18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином. АПНЦ_АСО_01625 в Таблице Z является гэдмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ, как описано выше, в котором межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-

метилцитозинном. АПНЦ_АСО_01617 (SEQ ID NO: 1264) в **Таблице АА** является гэтмером 5-10-5 МОЭ, причем центральный сегмент гэта включает десять 2' дезокси-нуклеозидов, с фланкирующими сегментами крыльев на 5'- и 3'-концах, которые включают пять нуклеозидов 2'МОЭ. В АПНЦ_АСО_01617 все цитозино-вые остатки в каждом гэтмере являются 5-метилцитозинами, и все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями за исключением связей между позициями 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18, которые являются фосфодиэфирными связями.

[266]ФИГУРА 7 является столбчатой диаграммой сравнения эффективности АПНЦ_АСО_1613, АПНЦ_АСО_1617 и АПНЦ_АСО_1625 на основе экспрессии мРНК АПНЦ в разных дозах 1, 5, 10, 30 или 100 нмоль. **ФИГУРА 8** является столбчатой диаграммой сравнения эффективности АПНЦ_АСО_1613, АПНЦ_АСО_1617 и АПНЦ_АСО_1625 на основе экспрессии альфа-синуклеинового белка в разных дозах 1, 5, 10, 30 или 100 нмоль. Снижение уровня мРНК и белка анализировали через две недели после инъекции.

Таблица Y. Переносимость и эффективность многократных доз смешанных гэтмеров 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нмоль)	НФТ (1 ч)	% уменьшения мРНК	% уменьшения белка	ED50 (нмоль)
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCC TTCCACACCA	1	0	0	17	8,75
		5	0,83	30	27	
		10	0,2	56	55	
		30	0	80	55	
		100	0,33	92	58	

Таблица Z. Переносимость и эффективность многократных доз смешанных гэтмеров 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нмоль)	НФТ (1 ч)	% уменьшения мРНК	% уменьшения белка	ED50 (нмоль)
АПНЦ_АСО_01625	ATCACSTTCA AACCCSTTTC	1	0,67	5	15	19,28
		5	1,17	17	32	
		10	0,33	31	33	
		30	0,17	61	48	
		100	1	74*	42*	

Таблица АА. Переносимость и эффективность многократных доз гепмеров 5-10-5 МОЭ у мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нмоль)	НФТ (1 ч)	% уменьшения мРНК	% уменьшения белка	ED50 (нмоль)
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCA ATATCTGCAA	1	0,67	6	0	34,97
		5	0,17	8	3	
		10	0,5	21	21	
		30	0,33	45	44	
		100	1,83	69	52	

II. Влияние дозы АСО на концентрацию в коре согласно анализу ELISA

[267]В Таблице АВ, АПНЦ_АСО_01613, является гепмером 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ как описано выше, причем межнуклеозидные связи между нуклеозидами 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином; АПНЦ_АСО_01625 является гепмером 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ, как описано выше, причем межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19 являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями, другие межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, и каждый цитозин является 5-метилцитозином; и АПНЦ_АСО_01617 является гепмером 5-10-5 МОЭ, причем цитозиновые нуклеотидные основания по всему гепмеру 5-10-5 МОЭ являются 5-метилцитозинами, как описано выше.

[268]ФИГУРА 9 является точечным графиком, представляющим количество АСО, определяемое на мг коры при помощи ВЭЖХ с детектированием флуоресценции после единичной ИЦВ инъекции многократных доз.

Таблица АВ. Влияние дозы АСО на концентрацию в коре мышей чАПНЦ

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нмоль)	Средняя концентрация АСО в коре (фмоль/мг)
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCC TTCCACACCA	1	62,98
		5	158,73
		10	271,14
		30	866,00
		100	2244,38
АПНЦ_АСО_01625	ATCACSTTCA	1	34

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нмоль)	Средняя концентрация АСО в коре (фмоль/мг)
	AACCCCTTTC	5	113,9
		10	151,6
		30	464,6
		100	1935,9
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCA ATATCTGCAA	1	12,75
		5	42,30
		10	72,35
		30	193,32
		100	590,57

Пример 6: Переносимость модифицированных олигонуклеотидов у крыс

[269] Самцы крыс Winstar получали одноразовую интратекальную болюсную инъекцию олигонуклеотида в дозе 2,5 мг. Для приготовления растворов для дозирования использовали стерильные шприцы с солевым раствором и безнуклеазные центрифужные пробирки. Пробирки, содержащие порошок АСО, центрифугировали в течение короткого времени перед добавлением раствора аСМЖ, затем повторно центрифугировали в течение 10 минут для полного растворения порошка АСО. Раствор вихревали в течение ~1 мин, хранили при 4 °С и фильтровали с использованием фильтра 0,22 мкм до применения.

[270] Для исследования переносимости показатель переносимости представлен как балл набора функциональных тестов (НФТ), наблюдаемый через один час, три часа и двадцать четыре часа после инъекции.

[271] В Таблице АС профиль переносимости АПНЦ_АСО_01617 и АПНЦ_АСО_01613 сравнивается у крыс в дозе 2,5 мг в зависимости от времени.

Таблица АС. Анализ показателей переносимости у крыс

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (мг)	НФТ (1 ч)	НФТ (3 ч)	НФТ (24 ч)
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCAATATCTGCAA	2,5	4	0	0
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCCTTCCACACCA	2,5	0,75	0	0
Искусственная СМЖ		-	1,67	0	0

Пример 7: Длительность действия многократных доз модифицированных олигонуклеотидов у мышей чАПНЦ

[272] Мыши трехмесячного возраста с чАПНЦ, разделенные на группы от пяти до шести мышей в каждой, получали одноразовую одностороннюю

болюсную инъекцию олигонуклеотида АПНЦ_АСО_1613 или АПНЦ_АСО_1617 в двух дозах 10 и 50 нмоль, как описано ниже в **Таблице АД**. Группа из тех мышей получала PBS в качестве отрицательного контроля для каждого эксперимента.

5 [273] Для исследования эффективности мышей умерщвляли в разные моменты времени (2-6-12-20 недели) после инъекции. Ткани коры, мозжечка и стриатума головного мозга собирали и уровень мРНК *чАПНЦ* измеряли путем количественной ПЦР в реальном времени, как описано выше, а уровень альфа синуклеинового белка измеряли при помощи комплекта для анализа ELISA, как
10 описано выше. Результаты представлены в таблицах как процент уменьшения количества мРНК *АПНЦ* и альфа-синуклеинового белка относительно контрольных групп, получавших инертную основу (PBS). Значение уменьшения 0 % указывает, что соединение не давало эффекта.

[274] **ФИГУРА 11** является точечным графиком, сравнивающим АПНЦ-АСО-01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозе 10 нмоль и 50 нмоль в коре на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в реальном времени, как описано выше.

[275] **ФИГУРА 12** является точечным графиком сравнения АПНЦ-АСО-01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозе 10 нмоль и 50 нмоль в мозжечке на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в
20 реальном времени, как описано выше.

[276] **ФИГУРА 13** является точечным графиком сравнения АПНЦ-АСО-01617 и АПНЦ_АСО_01613 в дозе 10 нмоль и 50 нмоль в стриатуме на основе экспрессии мРНК *АПНЦ*, определяемой при помощи количественной ПЦР в
25 реальном времени, как описано выше.

Таблица АД. ФК/ФД анализ в разные моменты времени у мышей

чАПНЦ

Название АСО	Немод. посл. АСО	Доза (нмоль)	Момент времени (недели)	Кора		Стриатум		Мозжечок	
				% уменьш. мРНК	% уменьш. белка <i>чАПНЦ</i>	% уменьш. мРНК	% уменьш. белка <i>чАПНЦ</i>	% уменьш. мРНК	% уменьш. белка <i>чАПНЦ</i>
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCC TTCCACACCA	10	2	43	48	76	1	0	0
			6	55	23	72	78	22	29
			12	39	51	51	41	15	30
			20	25	12	0	2	20	0
		50	2	86	64	94	42	29	16
			6	88	59	87	85	48	47
			12	81	84	89	77	52	69
			20	69	59	63	51	50	34
АПНЦ_АСО	GTTTTATCA ATATCTGCAA	10	2	26	33	47	10	0	2
			6	20	7	30	48	15	0

Название АСО	Немод. посл. АСО	Доза (нмоль)	Момент времени (недели)	Кора		Стриатум		Мозжечок		
				% уменьш. мРНК	% уменьш. белка чАПНЦ	% уменьш. мРНК	% уменьш. белка чАПНЦ	% уменьш. мРНК	% уменьш. белка чАПНЦ	
_01617			12	14	2	0	0	0	3	
			20	0	32	17	15	0	0	
			50	2	63	51	65	25	4	0
				6	49	15	55	66	33	39
				12	30	40	21	20	12	16
				20	11	23	0	0	20	0

Пример 8: In vitro уменьшение патологии альфа-синуклеина

[277] В DIV0 первичную нейронную культуру (35000 клеток на лунку) мышей A53T с чАПНЦ, как описано выше, культивировали, а затем трансфицировали 200 нМ альфа-синуклеиновых предварительно сформированных фибрилл человека (PFF, от StressMarq Bioscience SPR-316) через семь дней после получения первичной нейронной культуры (DIV7) и обрабатывали 6, 20, 60, 200 или 170 нМ АПНЦ_АСО_01613 или АПНЦ_АСО_01617 через четыре (DIV4), семь (DIV7) или десять (DIV10) дней после получения первичной нейронной культуры, как показано на диаграмме на **ФИГУРЕ 14**. Использовали контроль с неспецифическими (Malat1) АСО. Через 19 дней после получения первичной нейронной культуры (DIV19) клетки подвергали лизису и альфа-синуклеиновую патологию анализировали путем измерения уровня фосфорилированной формы (pS129) альфа-синуклеина при помощи серийно выпускаемого комплекта для иммуноанализа (Cisbio, #6FSYNPEG) в соответствии с инструкциями производителя. Этот анализ основывается на сэндвич-анализе с двумя разными специфическими антителами, одно из которых связывается с мотивом pS129 альфа-синуклеина, а другое распознает альфа-синуклеиновый белок, меченный донорным или акцепторным красителем. Их специфическое связывание и близость к фосфорилированному альфа-синуклеину создает сигнал FRET (резонансного переноса энергии флуоресценции), пропорционально уровню белка.

[278] **ФИГУРА 15** является столбчатой диаграммой, представляющей уровень альфа-синуклеиновой патологии (фосфорилированной формы) в первичной нейронной культуре, измеряемый путем иммуноанализа на основе TR-FRET. Уровень фосфорилированного альфа-синуклеина приводили к уровню альфа-тубулина и значения сопоставляли с лунками, обработанными инертной основой (PBS). Высейные нейроны обрабатывали в DIV7 высокой дозой (330

нМ) специфических АСО (АПНЦ) или неспецифических АСО (Malat1), как описано ниже в **Таблице АЕ**.

Таблица АЕ. Уровень фосфорилированного альфа-синуклеина в первичных нейронах

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Время обработки (DIV)	Доза (нМ)	FRET отношение фосфорил. альфа-синуклеина (относительно PBS, %)
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCC TTCCACACCA	DIV7	330	1,18
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCA ATATCTGCAA	DIV7	330	0,70
Malat1_АСО	TGCSTTAGG ATTCTAGACA	DIV7	330	101,15

5

[279] **ФИГУРА 16** является столбчатой диаграммой, представляющей уровень альфа-синуклеиновой патологии (фосфорилированной формы) в первичной нейронной культуре, измеряемый путем иммуноанализа на основе TR-FRET, среднее значение \pm SEM. Уровень фосфорилированного альфа-синуклеина приводили к уровню альфа-тубулина и значения сопоставляли с лунками, обработанными инертной основой (PBS). Эффект ответа на дозу оценивали в высеянных нейронах, обработанных специфическим АСО через четыре, семь или десять дней, как описано в **Таблице АФ**.

10

Таблица АФ. Уровень фосфорилированного альфа-синуклеина в первичных нейронах

15

Название соединения	Немодифицированная последовательность АСО	Доза (нМ)	FRET отношение фосфорил. альфа-синуклеина (относительно PBS, %)		
			DIV4	DIV7	DIV10
АПНЦ_АСО_01613	AATAGCATCC TTCCACACCA	6	19,26	16,13	51,67
		20	6,84	10,89	38,02
		60	1,59	4,90	30,51
		200	0,20	0,75	20,58
АПНЦ_АСО_01617	GTTTTCATCA ATATCTGCAA	6	26,42	35,17	66,92
		20	11,01	12,63	55,16
		60	2,59	5,41	39,33
		200	0,24	1,40	23,34

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигонуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность из
15 - 30 смежных нуклеотидов, причем нуклеотидная последовательность
5 комплементарна участку той же длины, содержащемуся в нуклеотидах
- а) 16350-16450,
 - б) 18926-19030,
 - в) 22250-22471,
 - г) 22933-23079,
 - 10 д) 23408-23700,
 - е) 29753-29819,
 - ж) 38128-38158,
 - з) 39852-39906,
 - и) 53762-53799 или
 - 15 к) 59754-59865
- последовательности SEQ ID NO: 1, причем необязательно нуклеотидная
последовательность включает не более чем 3 несовпадения с вышеупомянутым
участком.
- 20 2. Олигонуклеотид по п. 1, причем длина нуклеотидной
последовательности составляет от 16 до 20 смежных нуклеотидов.
3. Олигонуклеотид по пп. 1 или 2, причем нуклеотидная
последовательность включает 0, 1 или 2 несовпадения с вышеупомянутым
25 участком.
4. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем
олигонуклеотид является одноцепочечным.
- 30 5. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем
нуклеотидную последовательность выбирают из последовательностей SEQ ID
NO: 18 - 40.

6. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, включающий один или несколько рибонуклеотидов, один или несколько дезоксирибонуклеотидов или их комбинацию.

5 7. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем олигонуклеотид включает один или несколько модифицированных нуклеотидов.

10 8. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем один или несколько модифицированных нуклеотидов включают нуклеотид 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЭ), нуклеотид закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), нуклеотид мостиковой нуклеиновой кислоты (МНК) или любую их комбинацию.

9. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем все цитозины в олигонуклеотиде являются 5-метилцитозинами.

15 10. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, включающий по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 фосфодиэфирных межнуклеозидных связей.

20 11. Олигонуклеотид по одному из предыдущих пунктов, причем по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 или все межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

12. Олигонуклеотид по одному из пунктов 7 - 11, причем олигонуклеотид включает:

- 25 I) гэпмер 5-10-5 МОЭ;
II) гэпмер 4-10-4 МОЭ;
III) гэпмер 3-10-3 ЗНК;
IV) гэпмер 3-11-3 ЗНК;
V) гэпмер 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ;
30 VI) гэпмер 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ;
VII) гэпмер 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ; или
VIII) гэпмер 2-3-10-3-2 ЗНК/МОЭ.

13. Олигонуклеотид по п. 12, причем олигонуклеотид включает:

- I) гэтамер 3-2-10-2-3 ЗНК/МОЭ;
- II) гэтамер 2-3-10-3-2 МНК/МОЭ;
- III) гэтамер 3-2-10-2-3 МНК/МОЭ; или
- IV) гэтамер 2-3-10-3-2 ЗНК/МОЭ;

5

причем межнуклеозидные связи между нуклеозидами

- I) 2 и 3, 4 и 5, 16 и 17 и 18 и 19;
- II) 2 и 3, 4 и 5, и 16 и 17;
- III) 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17 и 17 и 18; или
- IV) 3 и 4, 4 и 5, 16 и 17, и 17 и 18

10

являются фосфодиэфирными межнуклеозидными связями; и остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями.

15

14. Олигонуклеотид, включающий следующую формулу:

- I) Als Tlo mCls Aeo mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (SEQ ID NO: 34),
- II) Abs Tbs mCeo Aeo mCes mCds Tds Tds mCds Ads Ads Ads mCds mCds mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (SEQ ID NO: 20),
- III) Als Alo Tls Aeo Ges mCds Ads Tds mCds mCds Tds Tds mCds mCds Ads mCeo Aes mClo mCls Al (SEQ ID NO: 33),
- IV) Abs Abs Teo Aeo Ges mCds Ads Tds mCds mCds Tds Tds mCds mCds Ads mCeo Aeo mCes mCbs Ab (SEQ ID NO: 19),
- V) Gbs mCbs Aeo Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads mCds Teo mCeo Aes Tbs mCb (SEQ ID NO: 18),
- VI) mCbs mCbs Geo Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds mCeo mCeo Tes Tbs Tb (SEQ ID NO: 21),
- VII) Tbs Tbs Geo mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCeo mCeo mCes Abs mCb (SEQ ID NO: 22),
- VIII) Abs Gbs Teo Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds Tds mCeo Aeo Tes Tbs Ab (SEQ ID NO: 23),
- IX) mCbs mCbs Aeo Aeo Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Teo Teo Tes mCbs Ab (SEQ ID NO: 24),

25

30

- X) Gbs mCbs Aeo Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds
mCds mCeo Aeo mCes Tbs Tb (SEQ ID NO: 25),
- XI) mCbs Gbs Geo Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds
mCds mCeo Teo Tes Tbs mCb (SEQ ID NO: 26),
- 5 XII) Gbs Abs Aeo mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads
mCeo mCeo Tes mCbs mCb (SEQ ID NO: 27),
- XIII) Abs mCbs Teo Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds
mCeo Teo Aes mCbs mCb (SEQ ID NO: 28),
- XIV) Tbs Abs mCeo Aeo Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds
10 mCeo Aeo mCes Tbs Tb (SEQ ID NO: 29),
- XV) Abs Abs Geo mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads
mCds Aeo mCeo Tes Abs Ab (SEQ ID NO: 30),
- XVI) Tbs mCbs mCeo Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds Ads mCds mCds
Ads Aeo mCeo mCes Abs Ab (SEQ ID NO: 31),
- 15 XVII) Gls mClo Als Geo Tes Tds mCds Tds Ads Tds mCds mCds mCds Ads
mCds Teo mCes Alo Tls mCl (SEQ ID NO: 32),
- XVIII) mCls mClo Gls Geo Tes Gds mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds
mCds mCeo mCes Tlo Tls Tl (SEQ ID NO: 35),
- XIX) Tls Tlo Gls mCeo Aes Gds Ads Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds
20 mCeo mCes mClo Als mCl (SEQ ID NO: 36),
- XX) Als Glo Tls Geo mCes mCds Ads Gds Ads mCds mCds mCds Tds Tds Tds
mCeo Aes Tlo Tls Al (SEQ ID NO: 37),
- XXI) mCls mClo Als Aeo Ges Tds Gds mCds mCds Ads Gds Ads mCds mCds
mCds Teo Tes Tlo mCls Al (SEQ ID NO: 38),
- 25 XXII) Gls mClo Als Geo Aes Tds Ads Ads Ads mCds mCds Ads Tds mCds mCds
mCeo Aes mClo Tls Tl (SEQ ID NO: 39),
- XXIII) mCls Glo Gls Teo Ges mCds mCds Ads Tds Tds Ads mCds Tds mCds
mCds mCeo Tes Tlo Tls mCl (SEQ ID NO: 40),
- XXIV) Gls Alo Als mCeo Tes Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds mCds Tds Ads
30 mCeo mCes Tlo mCls mCl (SEQ ID NO: 41),
- XXV) Als mClo Tls Geo Aes Ads mCds Tds Gds Ads Tds Gds mCds mCds Tds
mCeo Tes Alo mCls mCl (SEQ ID NO: 42),
- XXVI) Tls Alo mCls Aeo Tes Gds Gds mCds mCds Ads Gds Ads Ads Ads mCds
mCeo Aes mClo Tls Tl (SEQ ID NO: 43),

XXVII) Als Alo Gls mCeo mCes Ads Ads Gds mCds mCds mCds Ads Ads Ads
mCds Aeo mCes Tlo Als Al (SEQ ID NO: 44),

XXVIII) Tls mClo mCls Aeo Aes Ads Gds Gds Ads Gds mCds Ads mCds mCds
Ads Aeo mCes mClo Als Al (SEQ ID NO: 45),

5 причём

А является аденином,

мС является 5-метилцитозином,

Г является гуанином,

Т является тиминном,

10 е является 2'-МОЭ-модифицированной рибозой,

д является 2'-дезоксирибозой,

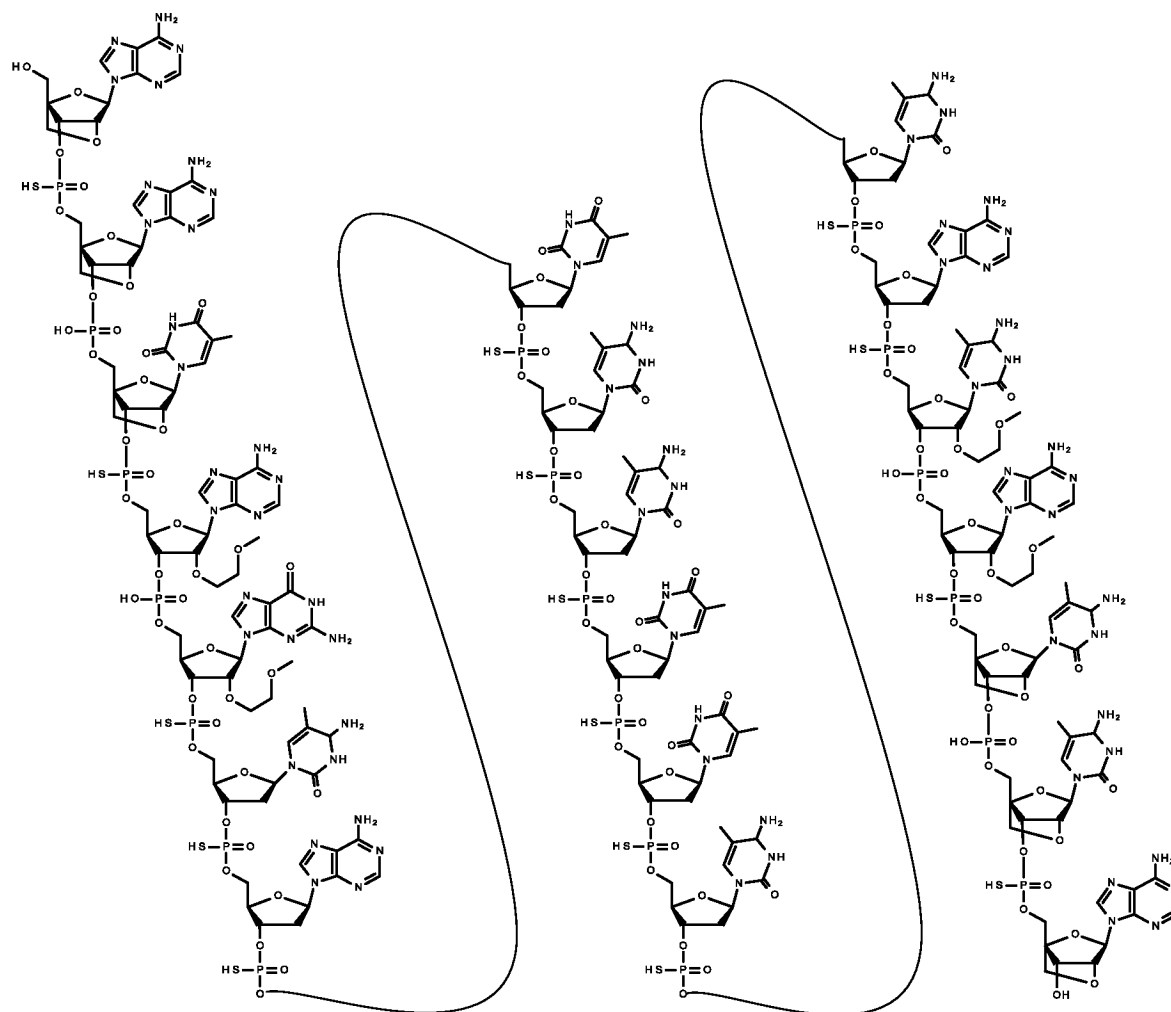
в является МНК,

l является ЗНК,

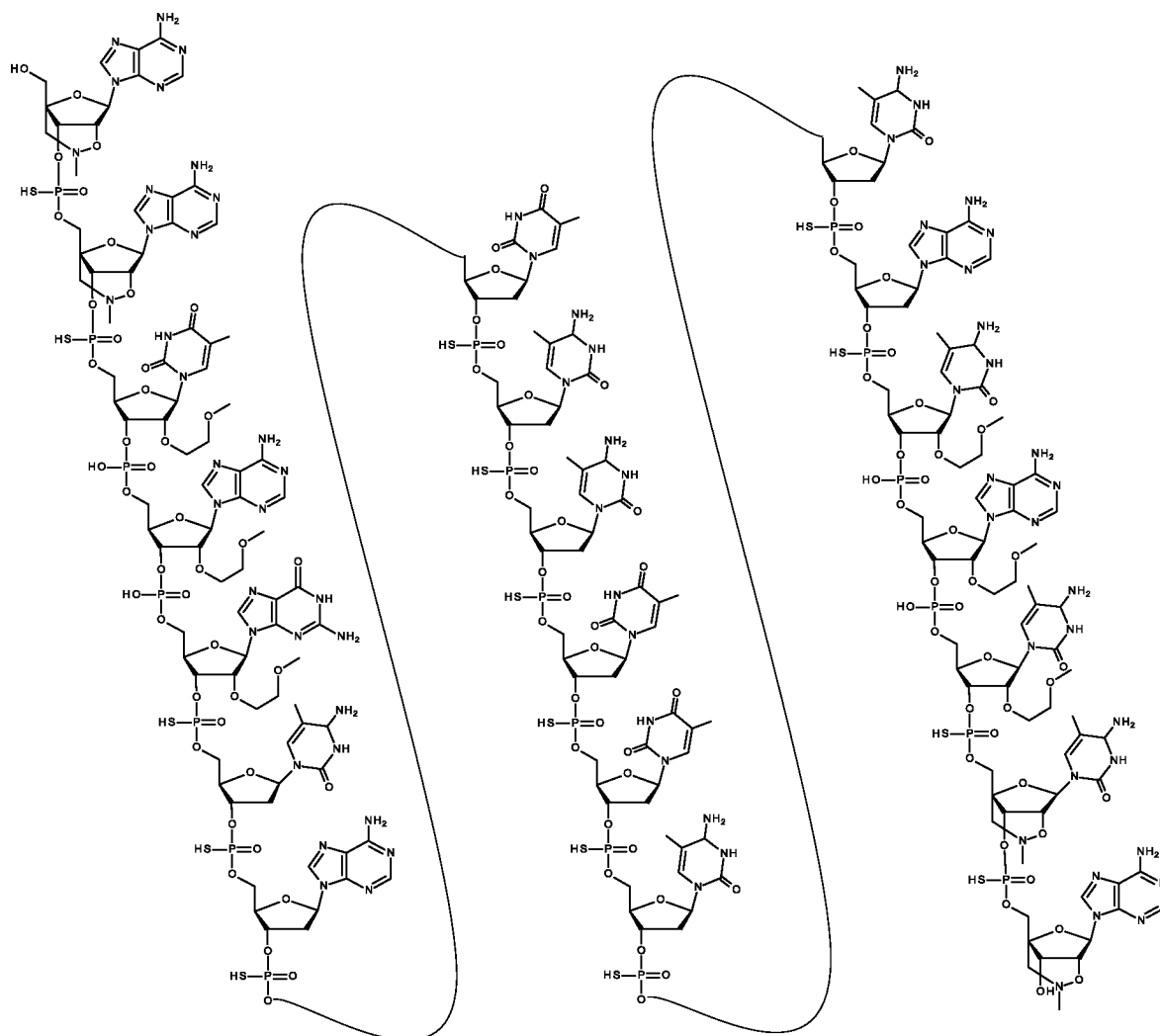
о является фосфодиэфирной межнуклеозидной связью, и

15 s является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

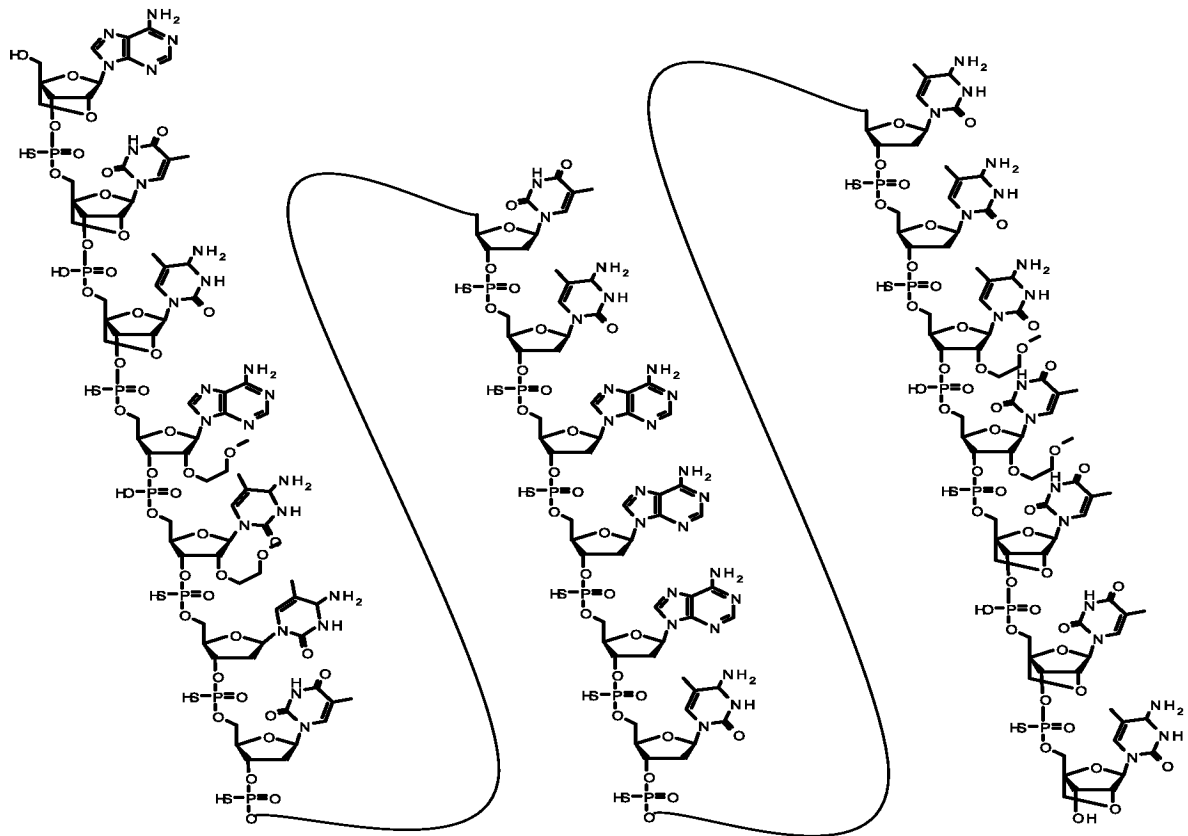
15. Олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



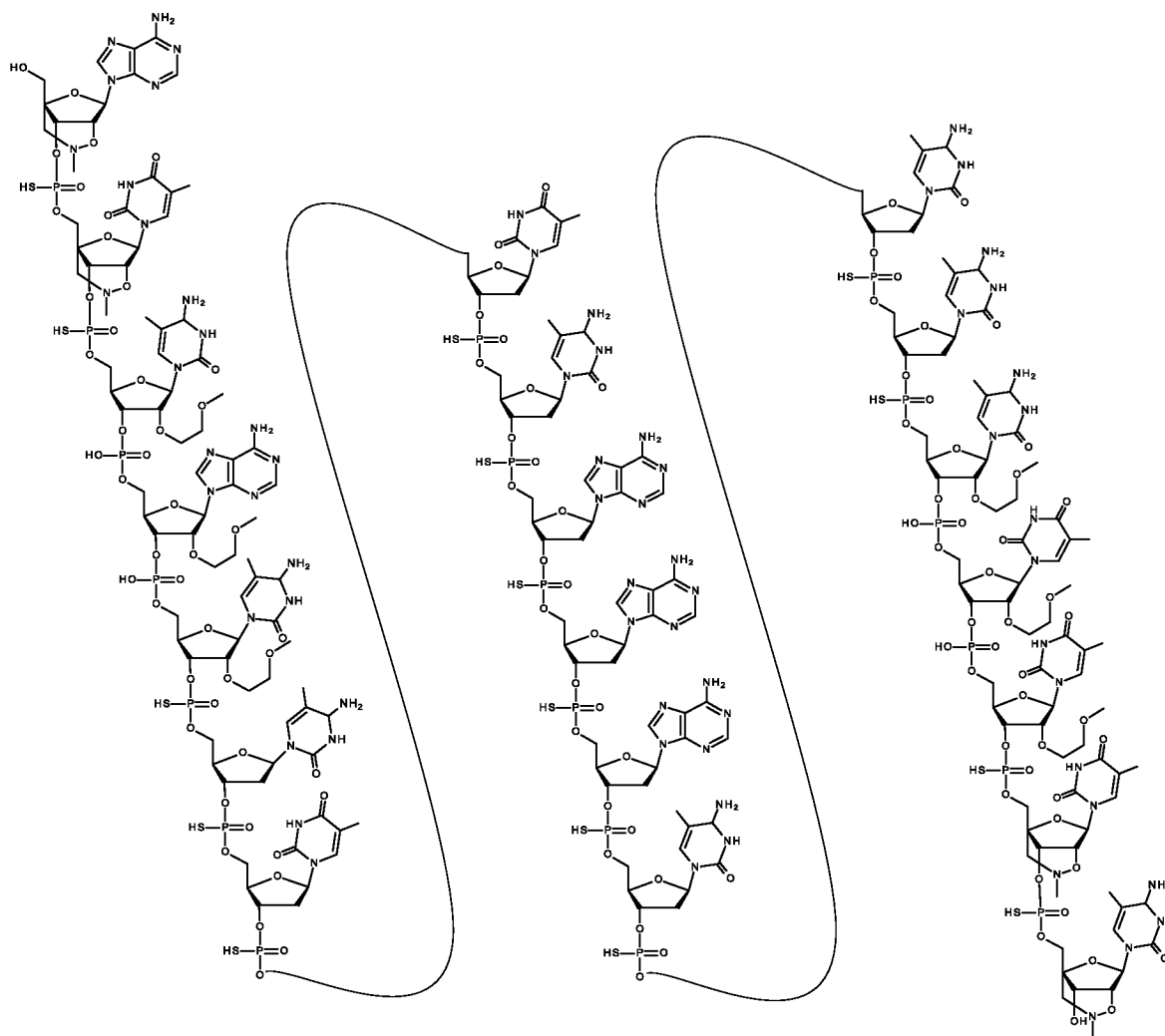
16. Олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



17. Олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



18. Олигонуклеотид, включающий структурную формулу:



19. Олигонуклеотидный конъюгат, включающий олигонуклеотид по
5 одному из предыдущих пунктов.

20. Фармацевтическая композиция, включающая олигонуклеотид по
одному из пунктов 1 - 18 или олигонуклеотидный конъюгат по п. 19, и
фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

10

21. Способ уменьшения экспрессии альфа-синуклеина в клетке
млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с
олигонуклеотидом по одному из пунктов 1 - 18, олигонуклеотидным конъюгатом
по п. 19 или фармацевтической композицией по п. 20, что уменьшает
15 экспрессию альфа-синуклеина в клетке.

22. Способ по п. 21, причем клетка является клеткой центральной нервной системы, необязательно, клеткой головного мозга человека.

5 23. Способ лечения синуклеопатии у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида по одному из пунктов 1 - 18, олигонуклеотидного конъюгата по п. 19 или фармацевтической композиции по п. 20.

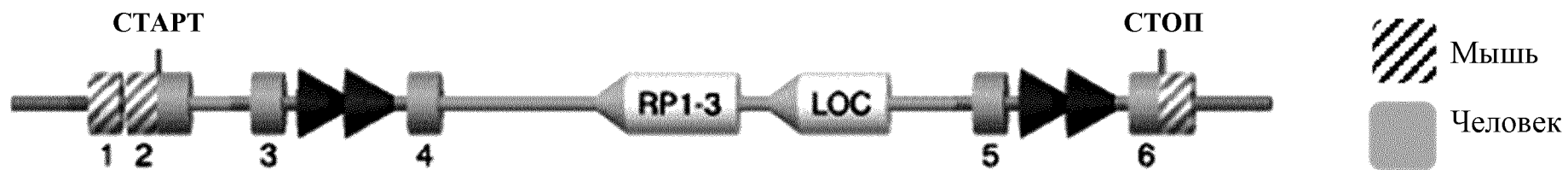
10 24. Способ по одному из пунктов 21 - 23, причем олигонуклеотид снижает уровень мРНК *APP* по меньшей мере на 25, 50, 75 или 80 % в первичных нейронах коры головного мозга мышей, подвергнутых инженерии для экспрессии альфа-синуклеина человека.

15 25. Способ по пп. 23 или 24, причем олигонуклеотид вводят субъекту интратекально или интракраниально.

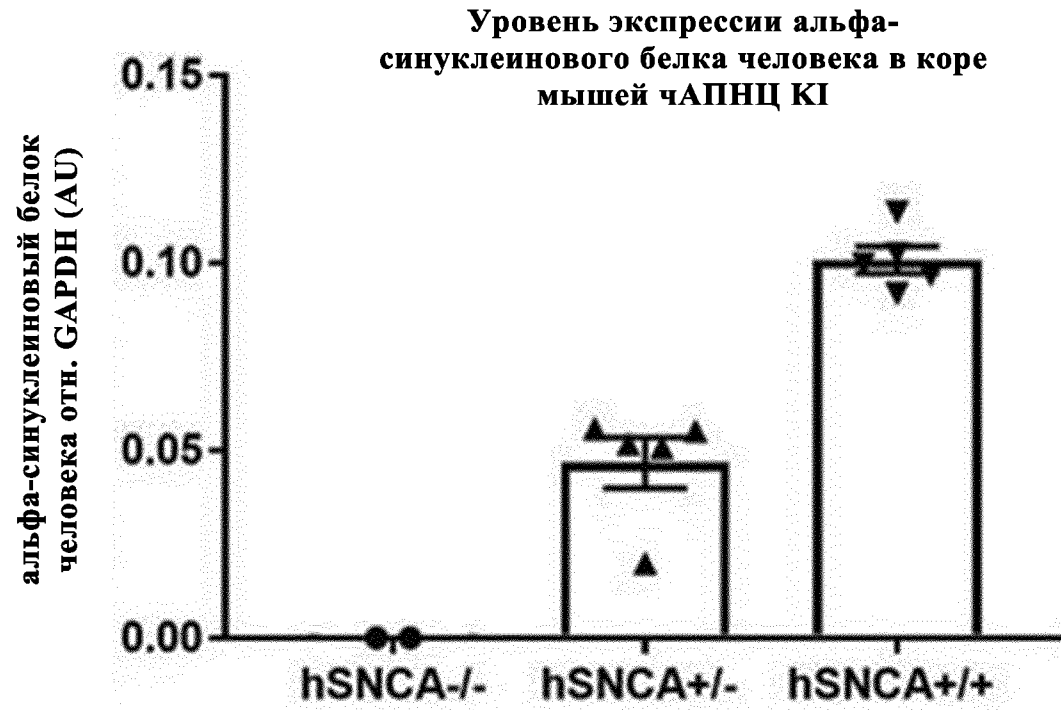
20 26. Применение олигонуклеотида по одному из пунктов 1 - 18 или олигонуклеотидного конъюгата по п. 19 в производстве медикамента для лечения синуклеопатии у субъекта, который в этом нуждается, посредством способа по одному из пунктов 23 - 25.

25 27. Олигонуклеотид по одному из пунктов 1 - 18, олигонуклеотидный конъюгат по п. 19 или фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в лечении синуклеопатии у субъекта, который в этом нуждается, посредством способа по одному из пунктов 23 - 25.

30 28. Способ, применение, олигонуклеотид для применения, олигонуклеотидный конъюгат для применения или фармацевтическая композиция для применения. по одному из пунктов 23 - 27, причем синуклеопатией является болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера или мультисистемная атрофия.

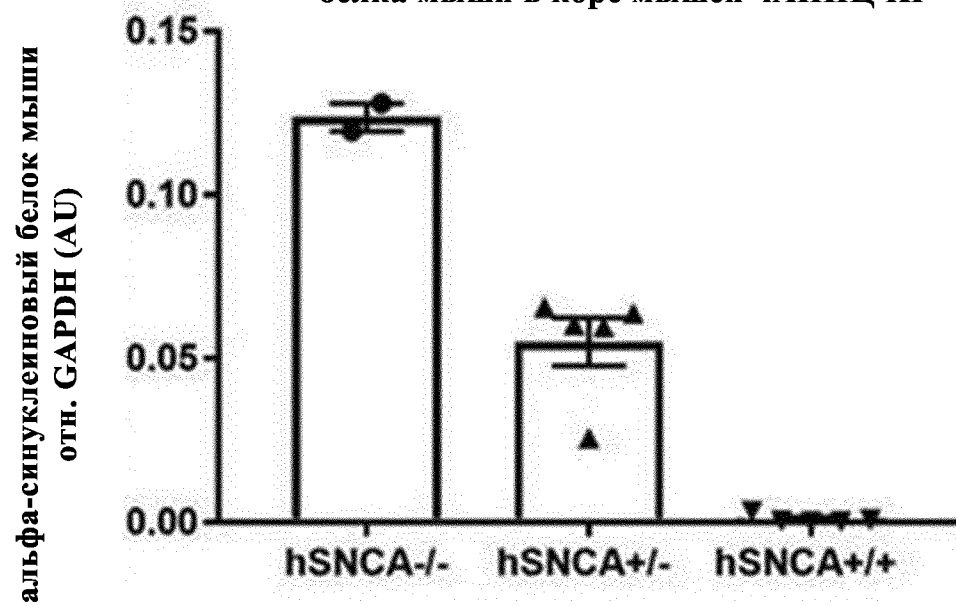


ФИГ. 1

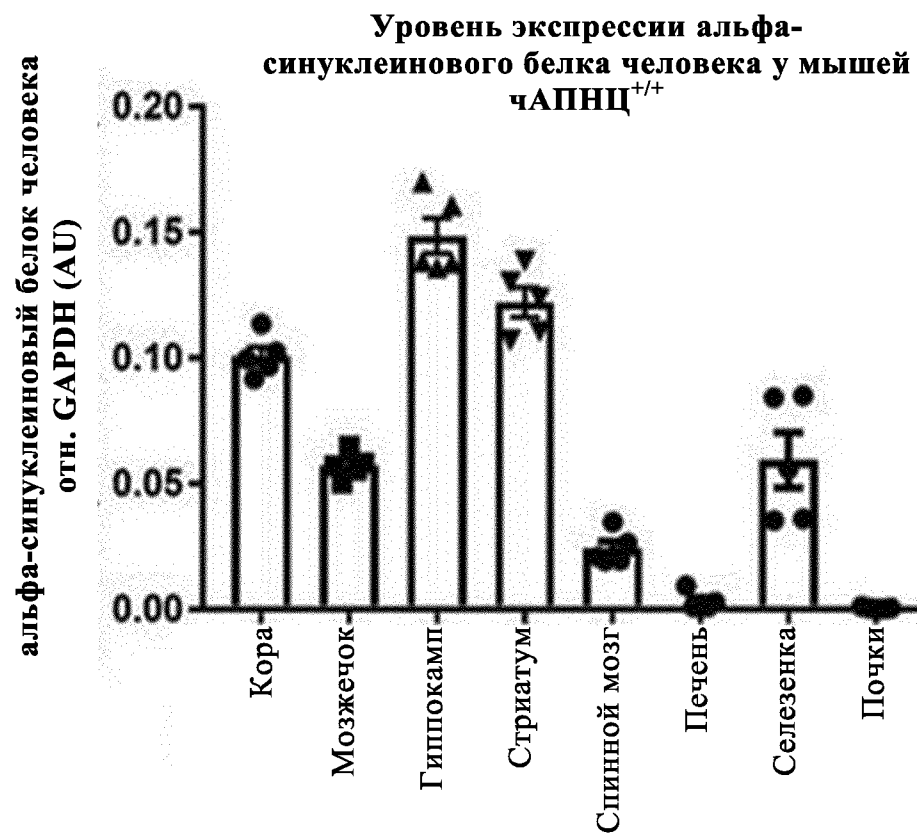


ФИГ. 2А

Уровень экспрессии альфа-синуклеинового
белка мыши в коре мышей чАПНЦ К1



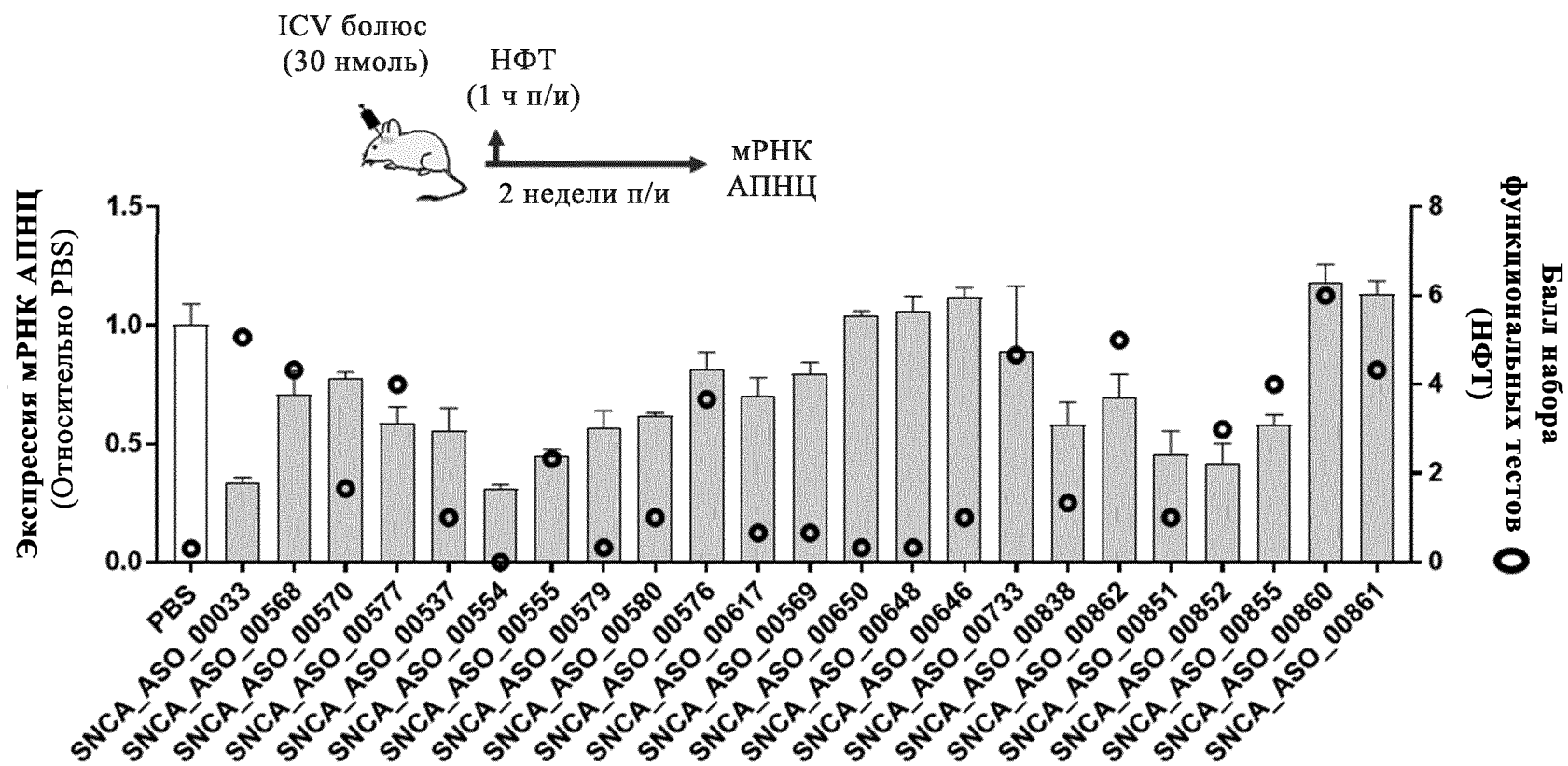
ФИГ. 2В



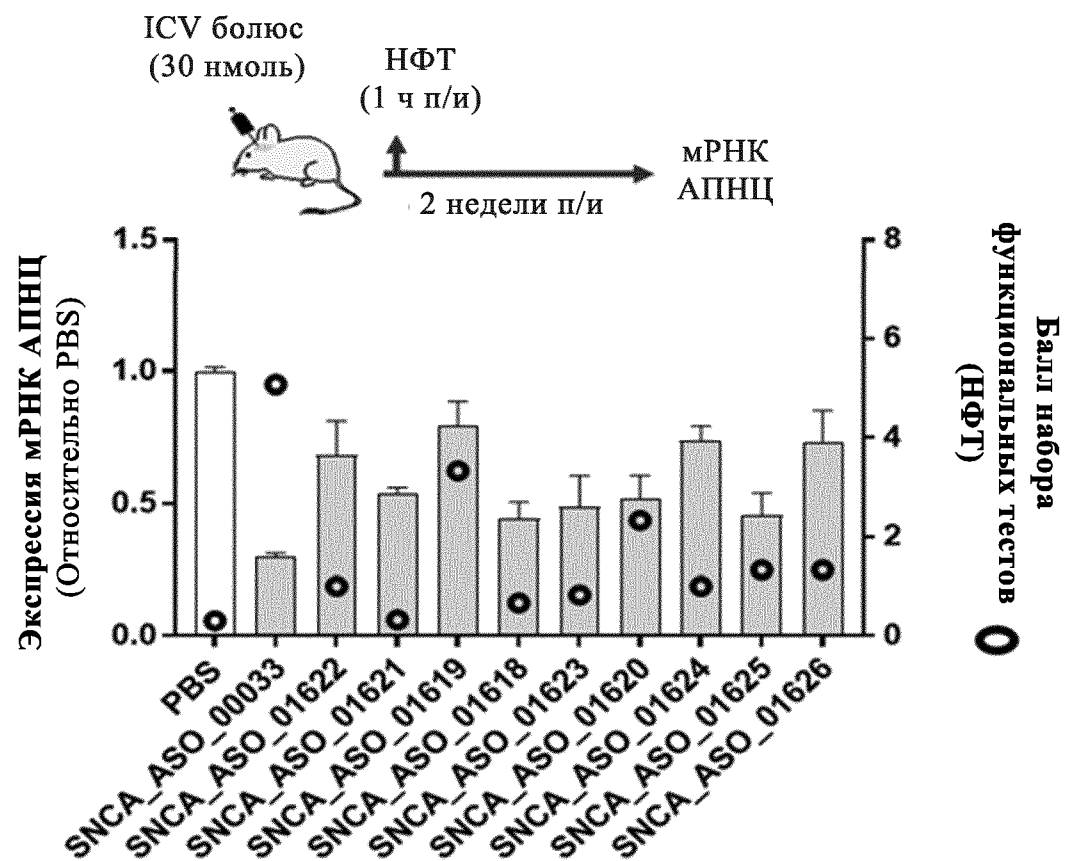
ФИГ. 2С

Критерии	0 баллов	1 балл	2 балла
Время до пробуждения	<i>0 - 15 мин</i>	<i>15 - 25 мин</i>	<i>> 25 мин</i>
Положение тела	Без поструральных отклонений	Слабые поструральные отклонения: слегка выгнутая спина, слегка шатающаяся походка.	Сильные поструральные отклонения: горбатая спина, шатающаяся походка или походка на кончиках пальцев.
Внешний вид	Мышь была расторопна, бдительна и быстро реагировала	Прострация, низкое положение тела, штрауб-хвост	Паралич / неподвижность
Поведение: стереотипия / гиперактивность	Отсутствие стереотипии и гиперактивности	Обнаружимая стереотипия	Выраженная гиперактивность и стереотипия
Координация движений (движения после стимуляции)	- Нормально реагирует на раздражители - Нормальное двигательное поведение	- Слегка сниженная реакция на раздражитель - Гипокинезия	- Не реагирует на раздражитель - Неспособность к передвижению
Сила / координация движений	Хватание прутьев решетки	Слабая хватка	Отсутствие хватки
Дыхание	Нормальное дыхание	Ускоренное / затрудненное дыхание	Одышка
Тремор / конвульсии	Отсутствие обнаружимого тремора / конвульсий	Редкие и кратковременные судороги	Повторные и продолжительные судороги

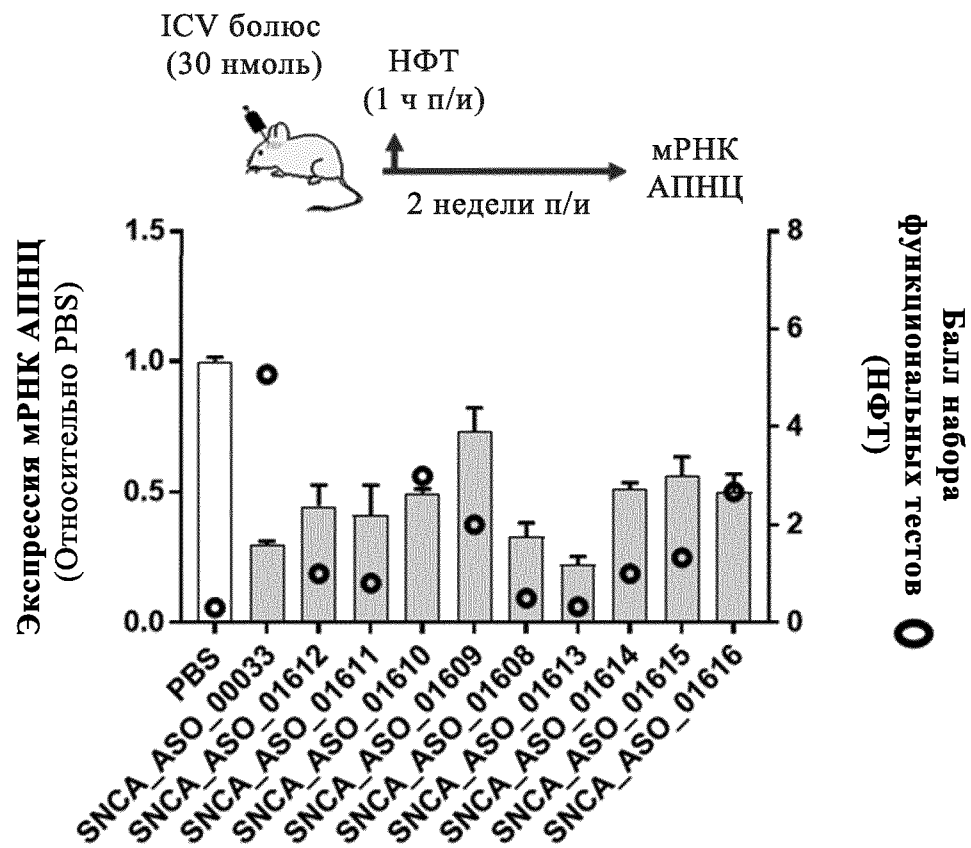
ФИГ. 3



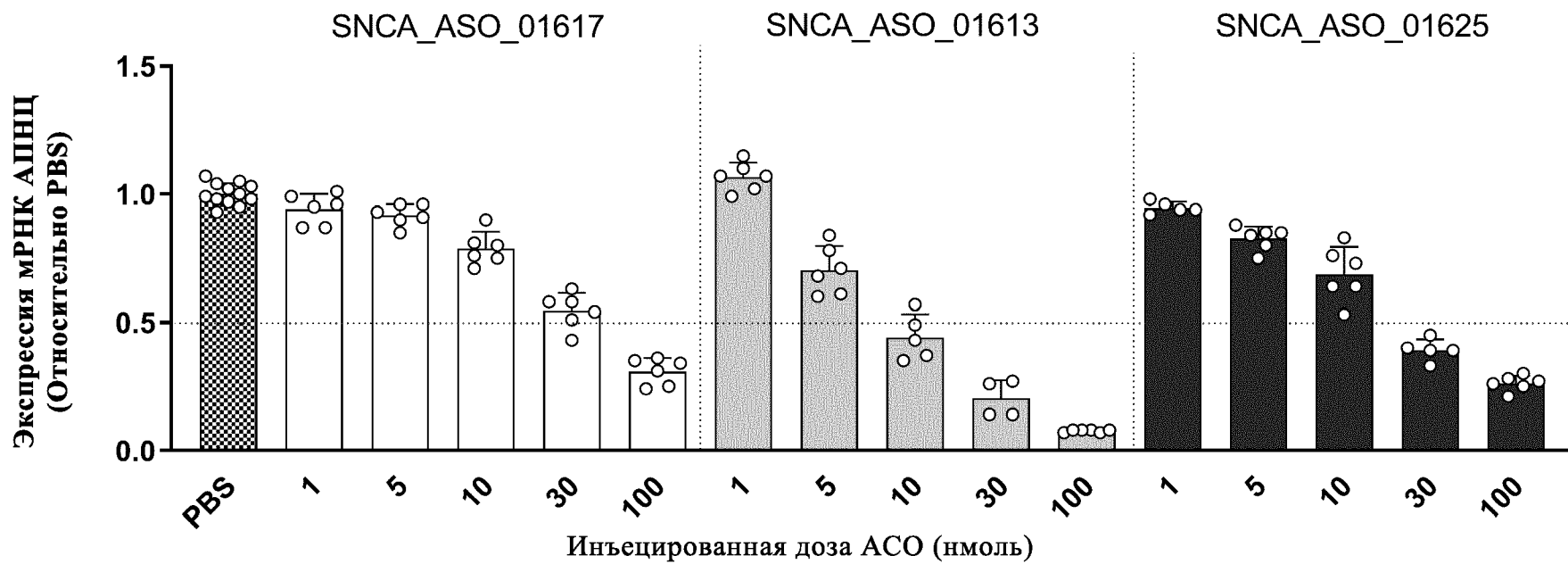
ФИГ. 4



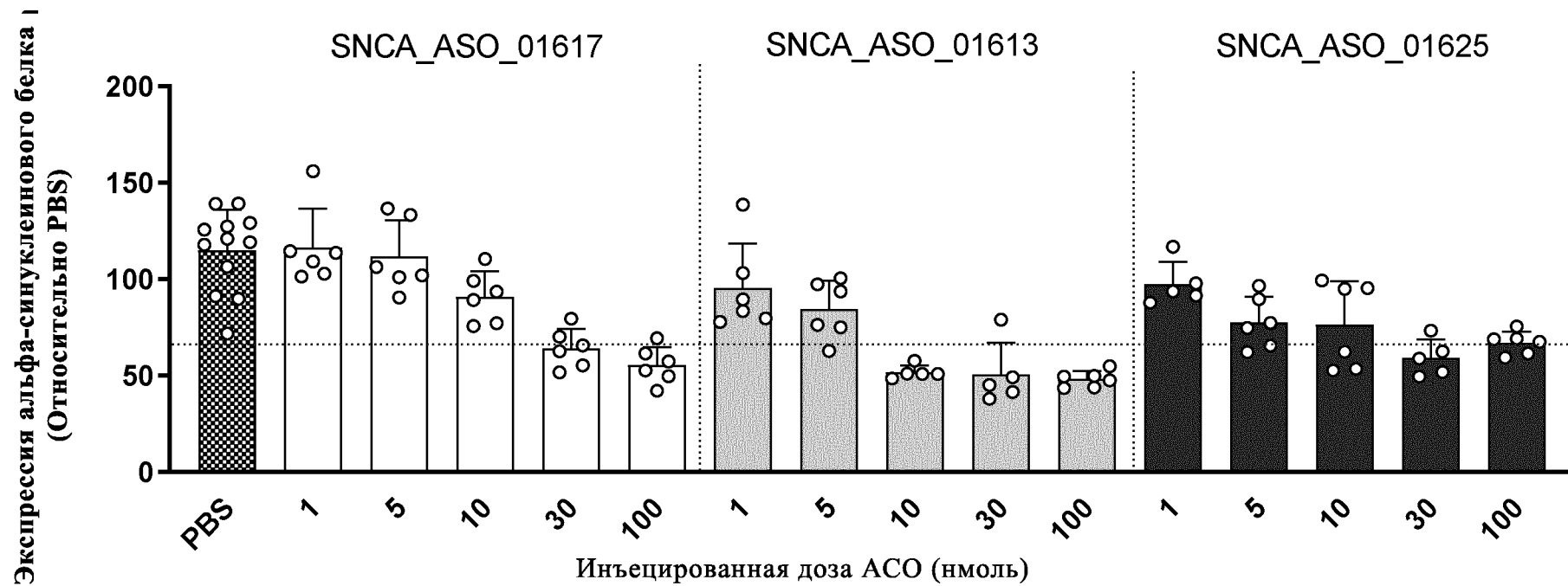
ФИГ. 5



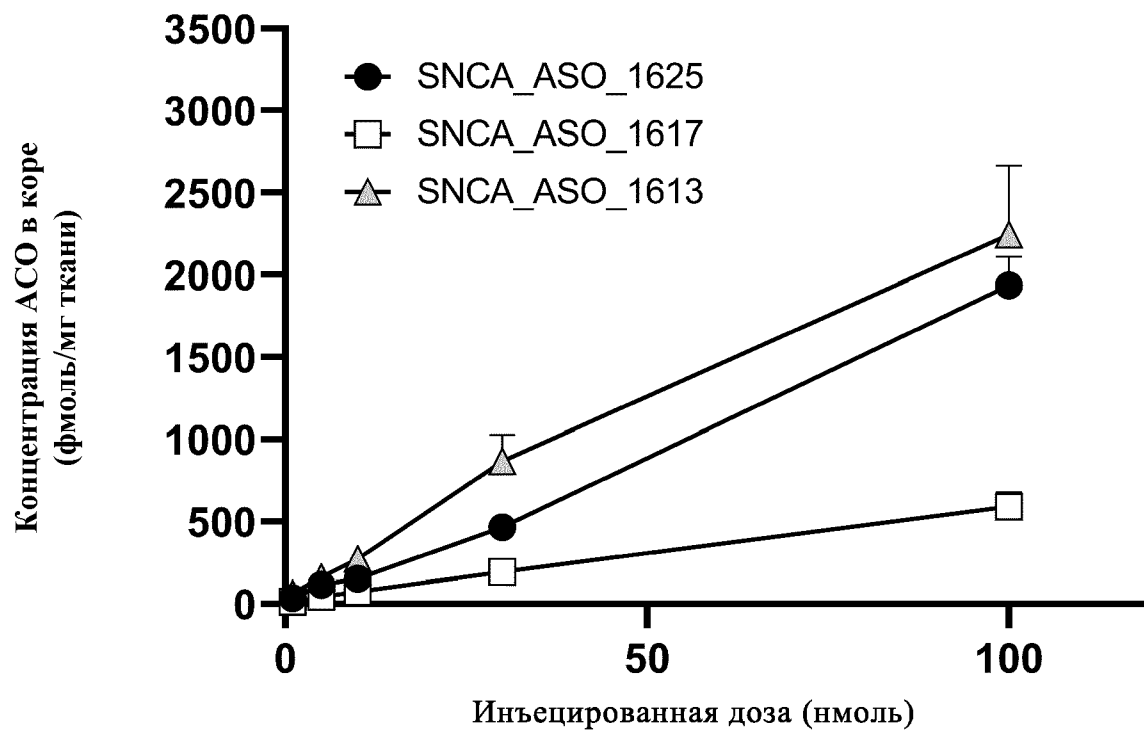
ФИГ. 6



ФИГ. 7



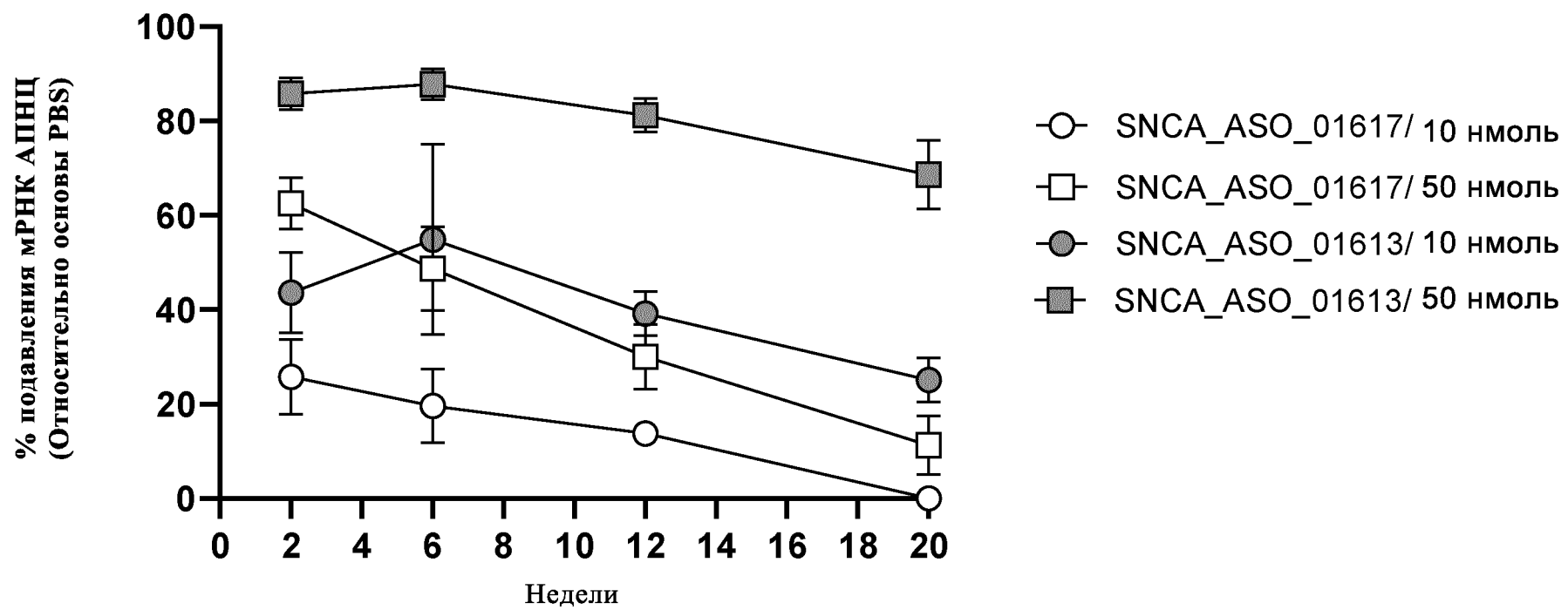
ФИГ. 8



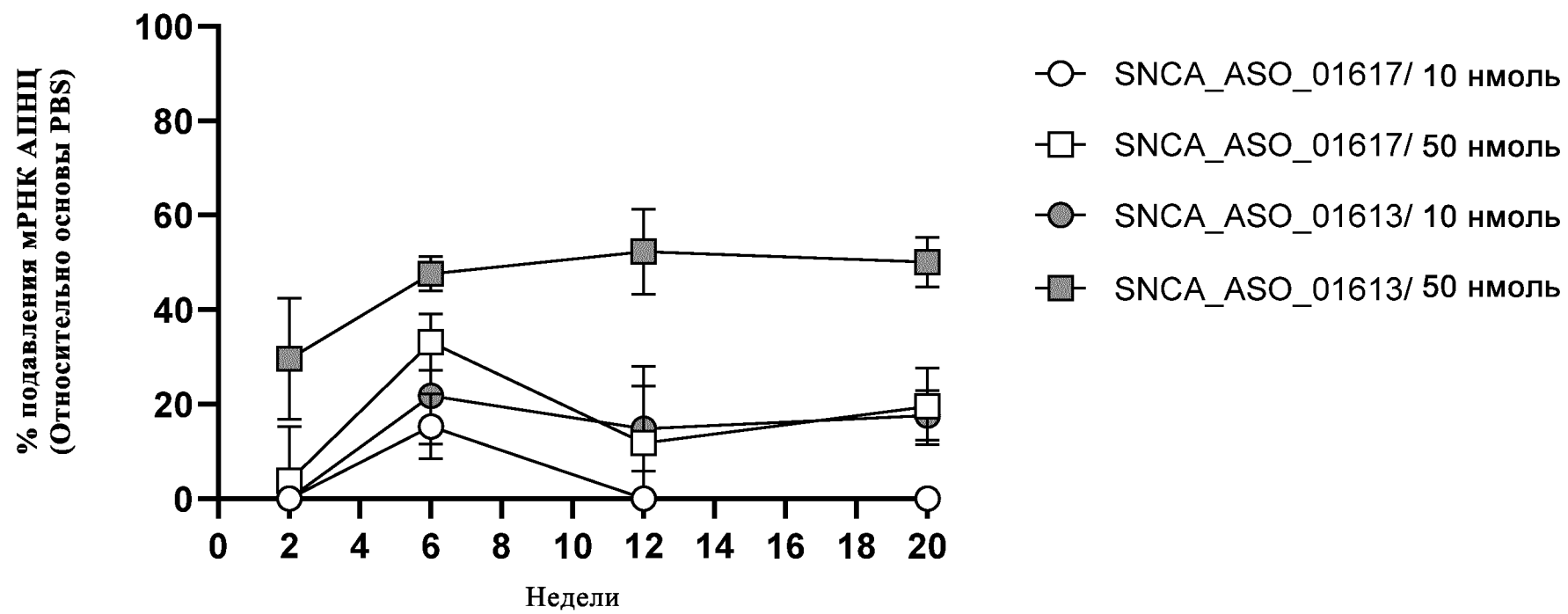
ФИГ. 9

Критерии	0 баллов	1 балл	2 балла
Время до пробуждения	<i>0 - 15 мин</i>	<i>15 - 25 мин</i>	<i>> 25 мин</i>
Положение тела	Без поструральных отклонений	Слабые поструральные отклонения: слегка выгнутая спина, слегка шатающаяся походка.	Сильные поструральные отклонения: горбатая спина, шатающаяся походка или походка на кончиках пальцев.
Внешний вид	Крыса была расторопна, бдительна и быстро реагировала	Прострация, низкое положение тела, штрауб-хвост	Паралич / неподвижность
Поведение: стереотипия / гиперактивность	Отсутствие стереотипии и гиперактивности	Обнаружимая стереотипия	Выраженная гиперактивность и стереотипия
Координация движений (движения после стимуляции)	- Нормально реагирует на раздражители - Нормальное двигательное поведение	- Слегка сниженная реакция на раздражитель - Гипокинезия	- Не реагирует на раздражитель - Неспособность к передвижению
Нервно-мышечные	Установочный дыхательный рефлекс	-	Отсутствие установочного дыхательного рефлекса
Дыхание	Нормальное дыхание	Ускоренное / затрудненное дыхание	Одышка
Тремор / конвульсии	Отсутствие обнаружимого тремора / конвульсий	Редкие и кратковременные судороги	Повторные и продолжительные судороги

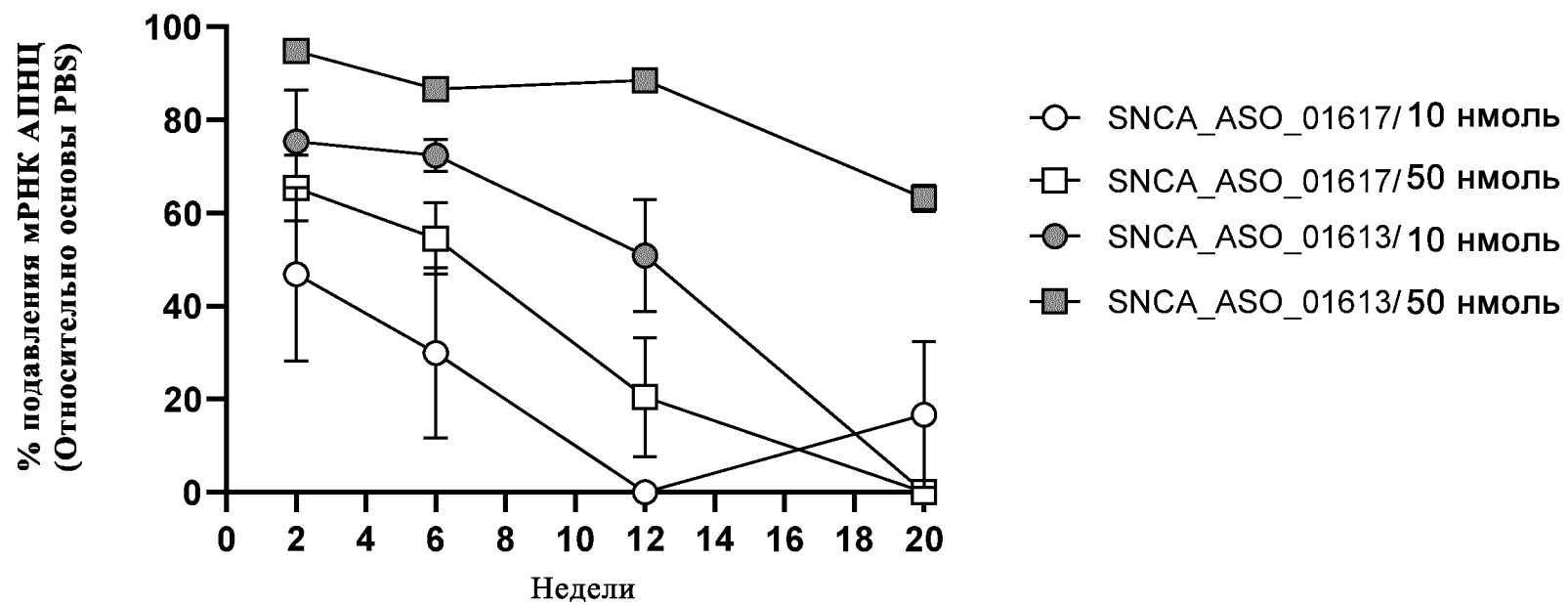
ФИГ. 10



ФИГ. 11

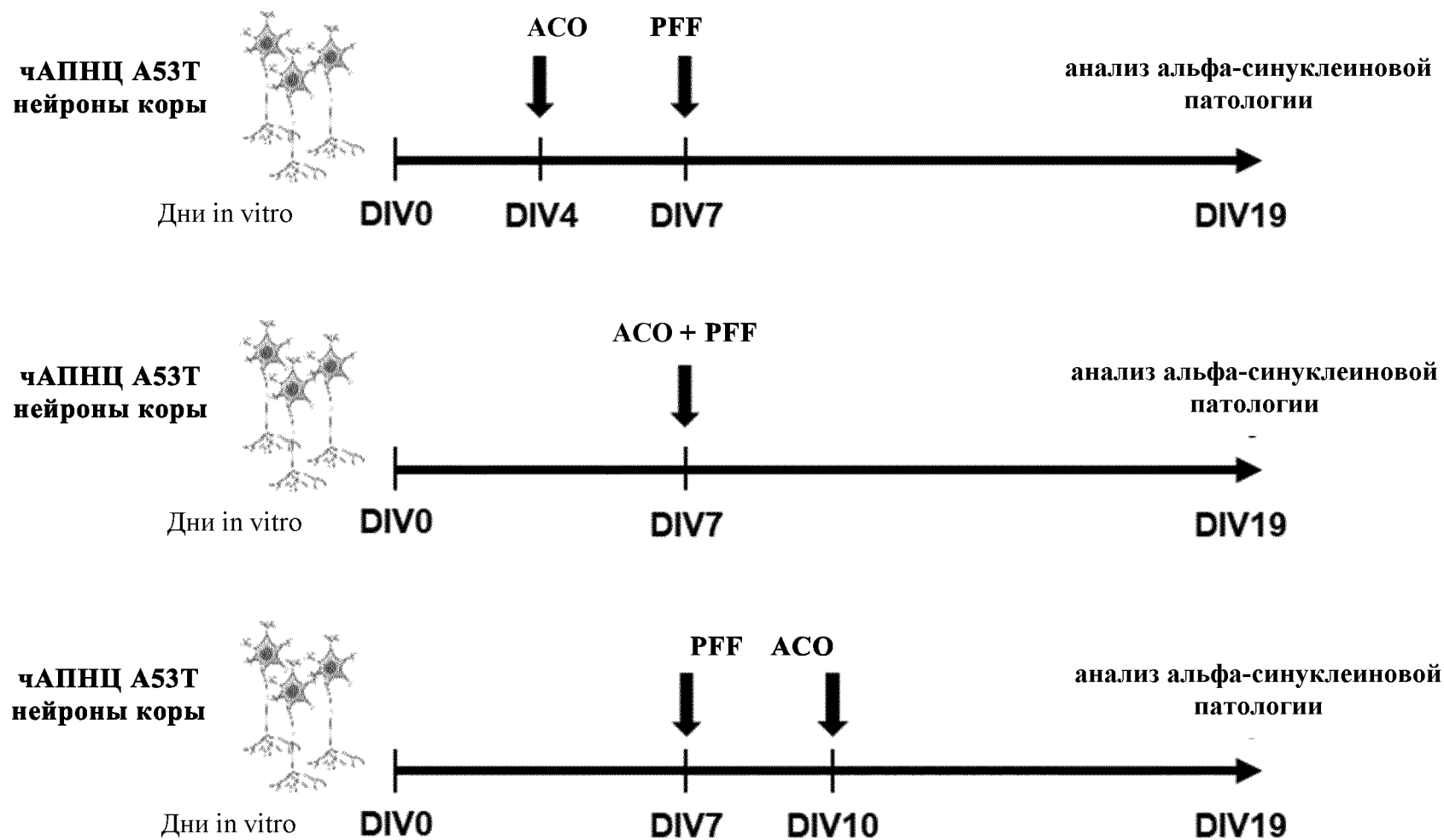


ФИГ. 12

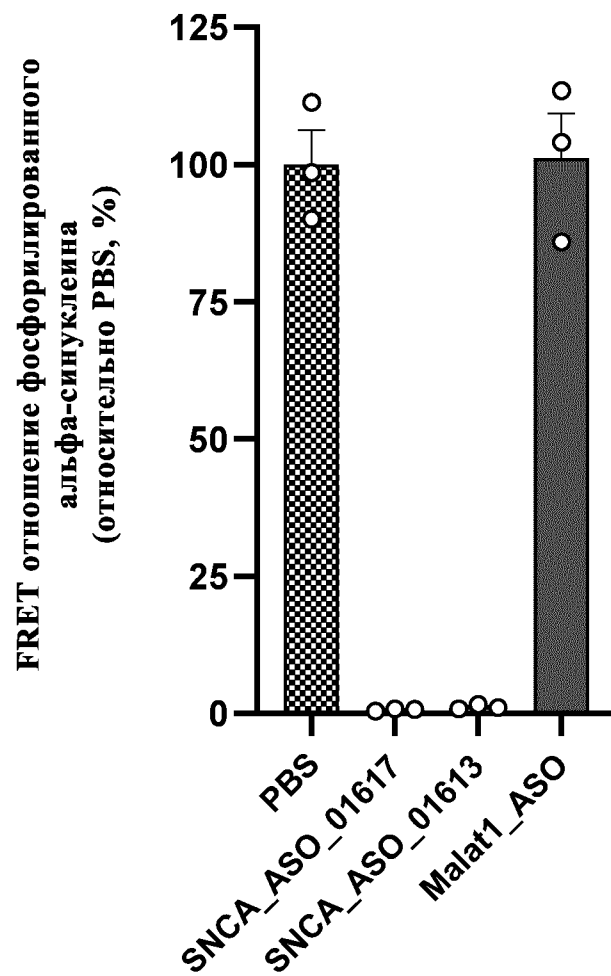


ФИГ. 13

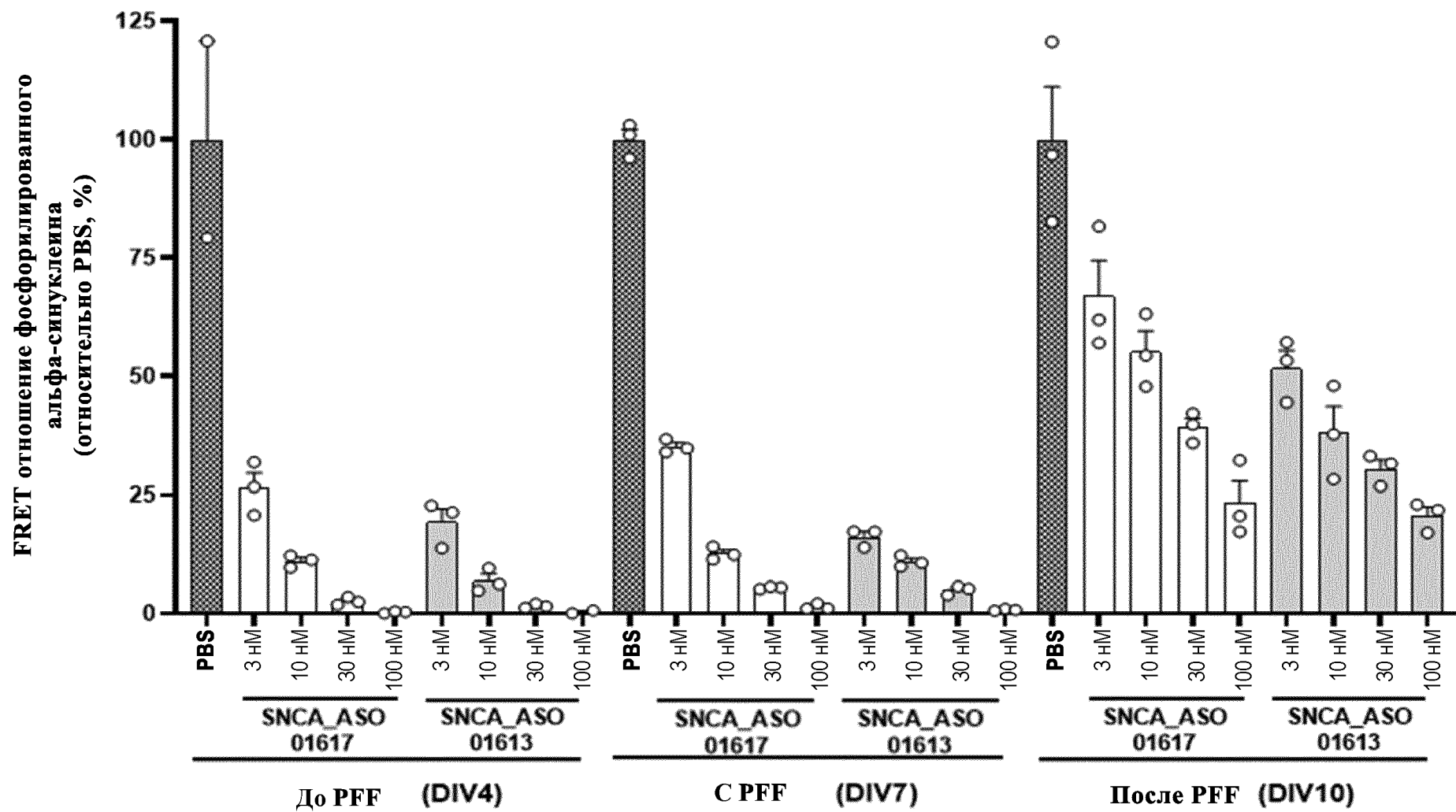
16/18



ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16