

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393398 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.22(22) Дата подачи заявки
2022.05.25(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

(54) РНКi-АГЕНТЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНА 5 АС (MUC5AC), ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/194,370

(32) 2021.05.28

(33) US

(86) PCT/US2022/030969

(87) WO 2022/251394 2022.12.01

(71) Заявитель:
ЭРРОУХЕД ФАРМАСЬЮТИКЛЗ,
ИНК. (US)

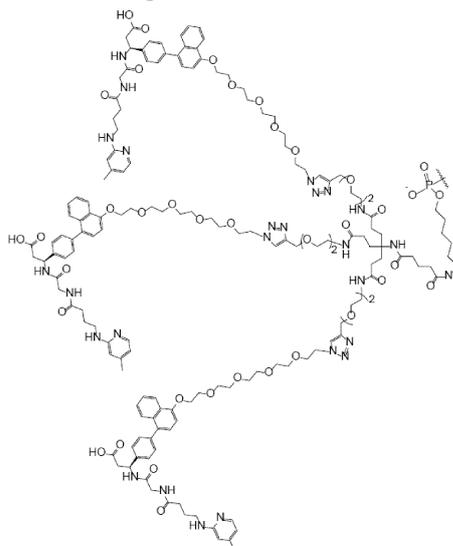
(72) Изобретатель:

Буш Эрик У., Николас Энтони,
Шинбек Кейси М. (US)

(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) В изобретении описаны РНКi-агенты, композиции, которые включают РНКi-агенты и способы ингибирования гена муцина 5АС (MUC5AC). Агенты для РНКi MUC5AC и конъюгаты РНКi-агентов, представленных в настоящем изобретении, ингибируют экспрессию гена MUC5AC. Описаны также фармацевтические композиции, которые включают один или несколько агентов для РНКi MUC5AC, необязательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Доставка описанных агентов для РНКi MUC5AC в эпителиальные клетки легких *in vivo* обеспечивает ингибирование экспрессии гена MUC5AC и снижение производства MUC5AC, что может оказывать благоприятное терапевтическое действие на субъектов, включая людей, при лечении различных заболеваний, включая мукообструктивное заболевание легких, такое как тяжелая форма астмы, и различные виды рака.



A1

202393398

202393398

A1

РНКі-АГЕНТЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНА 5АС
(MUC5AC), ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

5

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США сер. № 63/1943370, поданной 28 мая 2021 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

10

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, представленный в формате ASCII, и он в полном объеме включен в настоящее описание в качестве ссылки. ASCII-копия обозначена как SEQLIST_30659.txt и имеет размер 460 кб.

15

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее описание относится к агентам для РНК-интерференции (РНКи), например, двухцепочечным РНКі-агентам, для ингибирования экспрессии гена муцина 5АС ("MUC5AC"), композициям, которые включают специфические для MUC5AC РНКі-агенты (агенты для РНКі MUC5AC), и способам их применения.

20

Предпосылки создания изобретения

25

MUC5AC представляет собой секретлируемый муцин с регулируемой транскрипцией, который экспрессируется в эпителии дыхательных путей легких и в других тканях слизистой оболочки (например, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, глаз и ушей) (Lillehoj и др., Int Rev Cell Mol Biol, 2013). В дыхательных путях MUC5AC и MUC5B являются основными формирующими гели муцинами. MUC5B экспрессируется конститутивно и он необходим для мукоцилиарного клиренса (Roy и др., Nature, 2014). У здоровых субъектов обнаружена относительно более высокий уровень экспрессии MUC5B по сравнению с MUC5AC в трахеях и проксимальных дыхательных путях, причем это соотношение является еще более высоким в дистальных дыхательных путях, при этом экспрессия MUC5AC практически не обнаружен в дистальных и терминальных бронхиолах (Okuda и др., AJRCCM, 2019). Обычно низкий уровень экспрессия MUC5AC в дыхательных путях может значительно

30

индуцироваться внешними стрессовыми стимулами, такими как провоспалительные медиаторы (включая, например, цитокины типа 2: IL-4, IL-9, IL-17, IL-23 и IL-13), вредные вдыхаемые вещества (например, сигаретный дым, акролеин, токсичные газы), вирусные инфекции и аллергены. Считается, что возникающая в результате гиперсекреция и повышенная концентрация слизи являются распространенным патогенетическим механизмом, связанным с обструкцией дыхательных путей при тяжелой форме астмы и других мукообструктивных заболеваниях легких, таких как муковисцидоз (CF), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), бронхоэктаз, не связанный с CF (NCFB), и первичная цилиарная дискинезия (PCD) (Boucher, NEJM, 2019). У пациентов с астмой, COPD и NCFB повышенная экспрессия и секреция MUC5AC приводит к сужению просвета дыхательных путей, обструкции дыхательных путей и обострениям (Dunican и др., JCI, 2017; Bonser и др., JCI, 2016; Kesimer и др., NEJM, 2017; Ramsey и др., AJRCCM, 2019). Исследование общегеномных ассоциаций (полногеномный поиск ассоциаций) (GWAS) выявило новый аллель MUC5AC, связанный с повышенной экспрессией MUC5AC у пациентов с астмой от средней до тяжелой степени тяжести (Shrine и др., Lancet Respir Med, 2019). Экспериментальные данные, полученные на мышах с дефицитом MUC5AC, продемонстрировали, что опосредованная MUC5AC обструкция дыхательных путей является основной причиной гиперчувствительности дыхательных путей к аллергенам независимо от воспаления и бронхоспазма (Evans и др., Nat Commun, 2015). Современные стандарты лечения тяжелой формы астмы и других мукообструктивных заболеваний легких включают бронходилататоры и противовоспалительную терапию (такую как кортикостероиды и биологические препараты), но доступные в настоящее время методы лечения напрямую не направлены на избыточную экспрессию и гиперсекрецию патогенного муцина. Необходимы альтернативные подходы, непосредственно направленные на лечение гиперсекреции слизи и обструкции.

Повышенная экспрессия MUC5AC обнаружена также при злокачественных новообразованиях, таких как аденокарциномы легких, рак поджелудочной железы, карцинома слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарцинома, рак яичников и другие опухоли (Krishn и др., Carcinogenesis 2018), где она связана с миграцией и инвазивностью опухолевых клеток. В генах MUC5AC и

других муцинов мутации, приводящие к потере функции, весьма редко встречаются в опухолевых клетках, что позволяет предположить, что избыточная экспрессия муцина может защищать опухоли от распознавания иммунными клетками (Gorlov и др., Cancer Genetics, 2019). Сверхэкспрессия MUC5AC в опухолях связана с прогрессированием и низкой выживаемостью пациентов с аденокарциномой легкого (Bauer и др., JCI Insight, 2018). Сверхэкспрессия MUC5AC связана также с рядом других состояний, включая: аллергический ринит, хронический риносинусит, средний отит, пищевод Баррета, панкреатит и воспалительное заболевание кишечника (Krishn и др., Carcinogenesis, 2018).

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящее время существует необходимость в новых агентах для РНК-интерференции (РНКi) (обозначены как РНКi-агенты (агенты для РНКi), РНКi-триггеры или триггеры), например, двухцепочечных РНКi-агентах, которые обладают способностью избирательно и эффективно ингибировать экспрессию гена MUC5AC, в том числе для применения в качестве терапевтических или лекарственных средств. Кроме того, существует необходимость в композициях новых специфических для MUC5AC РНКi-агентах для лечения заболеваний или нарушений, связанных с гиперсекрецией слизи и обструкцией (обозначены в настоящем описании как "мукообструктивные" заболевания и нарушения легких), таких, например, как муковисцидоз (CF), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), не связанный с CF бронхоэктаз (NCFB), первичная цилиарная дискинезия (PCD) и астма и/или заболеваний или нарушений, которые могут быть опосредованы, по меньшей мере частично, снижением экспрессии гена MUC5AC и/или уровней белка MUC5AC.

Нуклеотидные последовательности и химические модификации агентов для РНКi MUC5AC, а также их комбинация с определенными специфическими направляющими лигандами, пригодными для избирательной и эффективной доставки агентов для РНКi MUC5AC *in vivo*, отличаются от известных в данной области. Агенты для РНКi MUC5AC, указанные в настоящем описании, обеспечивают очень сильное и эффективное ингибирование экспрессии гена MUC5AC и имеют последовательности, которые можно применять в качестве терапевтических средств для лечения заболеваний и нарушений.

В целом, в настоящем описании предложены РНКi-агенты, специфические для гена MUC5AC, композиции, которые включают агенты для РНКi MUC5AC, и способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC *in vitro* и/или *in vivo* с использованием агентов для РНКi MUC5AC и композиций, которые включают агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании. Агенты для РНКi MUC5AC, указанные в настоящем описании, обладают способностью избирательно и эффективно снижать экспрессию гена MUC5AC и тем самым снижать экспрессию белка MUC5AC, что может приводить к благоприятному терапевтическому действию, такому, например, как уменьшение образования слизистой оболочки в легком.

Описанные агенты для РНКi MUC5AC можно применять в способах терапевтического лечения (включая превентивное или профилактическое лечение) симптомов и заболеваний, включая (но не ограничиваясь только ими) мукообструктивные заболевания легких (такие как астма, CF, COPD, NCFB, PCD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, интерстициальные заболевания легких, рак (такой как аденокарциномы легких, рак поджелудочной железы, карцинома слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарцинома, рак яичников и другие опухоли), респираторные инфекции (такие как вызываемые респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, риновирусом), средний отит, воспалительное заболевание кишечника, желчнокаменная болезнь, аллергический ринит, хронический риносинусит и полипоз носа).

Согласно одному из объектов изобретения в настоящем описании предложены РНКi-агенты для ингибирования экспрессии гена MUC5AC, где РНКi-агент включает смысловую цепь (которую обозначают также как пассажирская цепь) и антисмысловую цепь (которую обозначают также как направляющая цепь). Смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть частично, практически или полностью комплементарны друг другу. Длина каждой из указанных в настоящем описании смысловых цепей РНКi-агентов может составлять от 15 до 49 нуклеотидов. Длина каждой из указанных в настоящем описании антисмысловых цепей РНКi-агентов может составлять от 18 до 49 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения длина смысловых и антисмысловых цепей независимо друг от друга составляет от 18

до 26 нуклеотидов. Смысловые и антисмысловые цепи могут иметь либо одинаковую длину, либо различные длины. В некоторых вариантах осуществления изобретения длина смысловых и антисмысловых цепей независимо друг от друга составляет от 21 до 24 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения длина и смысловой цепи, и антисмысловой цепи составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления изобретения длина антисмысловых цепей независимо друг от друга составляет 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения длина смысловых цепей независимо друг от друга составляет 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или 49 нуклеотидов. РНКi-агенты, указанные в настоящем описании, после доставки в клетку, экспрессирующую MUC5AC, ингибируют экспрессию одного или нескольких вариантов гена MUC5AC *in vivo* и/или *in vitro*.

Мишенью агентов для РНКi MUC5AC, представленных в настоящем описании, является человеческий ген MUC5AC (см., например, SEQ ID NO:1). В некоторых вариантах осуществления изобретения мишенью агентов для РНКi MUC5AC, представленных в настоящем описании, является участок гена MUC5AC, который имеет последовательность, соответствующую любой из последовательностей, которые представлены в таблице 1.

Согласно другому объекту изобретения в настоящем описании предложены композиции, в том числе фармацевтические композиции, которые включают один или несколько из описанных агентов для РНКi MUC5AC, которые обладают способностью избирательно и эффективно снижать экспрессию гена MUC5AC. Композиции, которые включают один или несколько из агентов для РНКi MUC5AC, указанных в настоящем описании, можно вводить субъекту, такому как человек или животное, для лечения (включая профилактическое лечение или ингибирование) симптомов и заболеваний, связанных с уровнями экспрессии гена MUC5AC и/или белка MUC5AC.

Примеры смысловых цепей и антисмысловых цепей агента для РНКi MUC5AC, которые можно использовать в агенте для РНКi MUC5AC, представлены в таблицах 3, 4, 5, 6 и 7. Примеры дуплексов агентов для РНКi MUC5AC представлены в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11. Примеры

состоящих из 19 нуклеотидов последовательностей корового фрагмента, из которых могут состоять или которые могут быть включены в смысловые цепи и антисмысловые цепи некоторых агентов для РНКi MUC5AC, указанных в настоящем описании, представлены в таблице 2.

5 Согласно другому объекту изобретения в настоящем описании предложены способы доставки *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC к эпителиальным клеткам субъекта, такого как млекопитающее. В настоящем описании представлены также композиции, предназначенные для применения в указанных способах. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в настоящем описании представлены способы доставки *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC к клеткам легких (эпителиальные клетки, макрофаги, гладкие мышцы, эндотелиальные клетки) субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой человека.

15 Способы, представленные в настоящем описании, включают введение одного или нескольких агентов для РНКi MUC5AC субъекту, например, человеку или животному, с помощью любых приемлемых методов, известных в данной области. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, которые включают один или несколько агентов для РНКi MUC5AC, можно вводить несколькими путями в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение. Введение может представлять собой, например (но не ограничиваясь только ими), внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, субдермальное (например, через имплантированное устройство) и интрапаренхиматозное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, представленные в 25 настоящем описании, вводят путем ингаляции (такой как ингаляция сухого порошка или ингаляция аэрозоля), с помощью интраназального введения, внутритратрахеального введения или орофарингеальной аспирации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения требуется, чтобы агенты для РНКi MUC5AC, указанные в настоящем описании, ингибировали экспрессию гена MUC5AC в легочном эпителии, в этом случае введение осуществляют путем ингаляции (например, с помощью ингаляционного устройства, такого как дозированный ингалятор, или небулайзер, такой как 30

струйный небулайзер или небулайзер с вибрирующей сеткой, или ингалятор с мягким туманом).

Один или несколько агентов для РНКi MUC5AC можно доставлять к клеткам- или тканям-мишеням с использованием любой известной в данной области технологии доставки олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC доставляют к клеткам или тканям путем ковалентного связывания РНКi-агента с направляющей (таргетирующей) группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющая группа может включать лиганд клеточного рецептора, такой как направляющий лиганд интегрин. Интегрины представляют собой семейство трансмембранных рецепторов, которые облегчают адгезию клетки - внеклеточного матрикса (ЕСМ). В частности, интегрин альфа- ν -бета-6 ($\alpha\nu\beta6$) представляет собой специфический для эпителия интегрин, который, как известно, является рецептором белков ЕСМ и пептида, ассоциированного с латентностью TGF-бета (LAP), и экспрессируется в различных клетках и тканях. Известно, что в поврежденном легочном эпителии имеет место значительная повышающая регуляция интегрин $\alpha\nu\beta6$. В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, указанные в настоящем описании, связаны с направляющим лигандом интегрин, который обладает аффинностью к интегрину $\alpha\nu\beta6$. Как указано в настоящем описании, "направляющий лиганд интегрин $\alpha\nu\beta6$ " представляет собой соединение, которое обладает аффинностью к интегрину $\alpha\nu\beta6$, которое можно применять в качестве лиганда для облегчения нацеливания и доставки РНКi-агента, к которому он присоединен, к требуемым клеткам и/или тканям (т.е. клеткам, экспрессирующим интегрин $\alpha\nu\beta6$). В некоторых вариантах осуществления изобретения с агентом для РНКi MUC5AC связывают несколько направляющих лигандов интегрин $\alpha\nu\beta6$ или кластеры направляющих лигандов интегрин $\alpha\nu\beta6$. В некоторых вариантах осуществления изобретения конъюгаты, включающие агент для РНКi MUC5AC - направляющий лиганд интегрин $\alpha\nu\beta6$, избирательно интернализируются клетками легочного эпителия либо с помощью опосредуемого рецептором эндоцитоза, либо с помощью других механизмов.

Примеры направляющих групп, которые можно применять для доставки агентов для РНКi MUC5AC, включающие направляющие лиганды интегрин

$\alpha\upsilon\beta 6$, представлены, например, в публикации международной заявки на патент WO 2018/085415 и в публикации международной заявки на патент WO 2019/089765, содержание каждой из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

5 Направляющую группу можно связывать с 3'- или 5'-концом смысловой цепи или антисмысловой цепи агента для РНКi MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу связывают с 3'- или 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу связывают с 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу связывают внутри с нуклеотидом на смысловой цепи и/или антисмысловой цепи РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу связывают с РНКi-агентом через линкер.

10 Согласно другому объекту изобретения в настоящем описании предложены композиции, которые включают один или несколько агентов для РНКi MUC5AC, которые имеют дуплексные структуры, указанные в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11.

15 Применение агентов для РНКi MUC5AC обеспечивает способы терапевтического (включая профилактическое) лечения заболеваний или нарушений, при которых снижение экспрессии гена MUC5AC и/или снижение уровней белка MUC5AC может обеспечивать терапевтическое благоприятное действие. Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно применять для лечения различных заболеваний, включая мукообструктивные заболевания легких (такие как астма, CF, COPD, NCFB, 20 PCD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, интерстициальные заболевания легких, рак (такой как аденокарциномы легких, рак поджелудочной железы, карцинома слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарцинома, рак яичников и другие опухоли), респираторные инфекции (такие как вызываемые респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, 25 риновирусом), средний отит, воспалительное заболевание кишечника, желчнокаменная болезнь, аллергический ринит, хронический риносинусит и полипоз носа. В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, указанные в настоящем описании, можно применять для 30

лечения мукообструктивных заболеваний легких, таких как тяжелая форма астмы или COPD. Агенты для РНКi MUC5AC можно применять также для лечения, например, различных видов рака. Указанные методы лечения включают введение агента для РНКi MUC5AC человеку или животному, имеющему
5 повышенную или усиленную экспрессию гена MUC5AC и/или уровни белка MUC5AC, превышающие требуемые уровни.

Одним из объектов изобретения, указанным в настоящем описании, является РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена MUC5AC, содержащий:

(I) антисмысловую цепь длиной от 18 до 49 нуклеотидов, которая включает
10 нуклеотидную последовательность, по меньшей мере частично комплементарную соответствующему участку смежных нуклеотидов транскрипта гена MUC5AC (SEQ ID NO:1); и

(II) смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, по меньшей мере частично комплементарную антисмысловой цепи;

15 где смысловая цепь РНКi-агента необязательно дополнительно связана с направляющим лигандом, и где РНКi-агент обладает способностью ингибировать экспрессию гена MUC5AC.

Другим объектом изобретения, указанным в настоящем описании, является РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена MUC5AC, содержащий:

20 (I) антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов, которые отличаются 0 или 1 нуклеотидом от любой из последовательностей, представленных в таблице 3; и

(II) смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, по меньшей мере частично комплементарную антисмысловой цепи;

25 где смысловая цепь РНКi-агента необязательно дополнительно связана с направляющим лигандом, и где РНКi-агент обладает способностью ингибировать экспрессию гена MUC5AC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую
30 цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO: 1525). В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi

MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO: 1525), в которой все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO: 1525), при этом SEQ ID NO: 1525 находится в положениях 1-21 (5' → 3') антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO: 1127), в которой a, c, g и u обозначают 2'-О-метил-аденоцин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи. Как должно быть очевидно обычному специалисту в данной области, включение фосфоротиоатной связи в модифицированные нуклеотидные последовательности, представленные в настоящем описании, замещает фосфодиэфирную связь, обычно присутствующую в олигонуклеотидах (см., например, фиг. 3А - 3К, на которых показаны все межнуклеозидные связи). В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность (5' → 3') cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO: 1127), в которой a, c, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин,

-гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; sPrpi обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO: 1065), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность (5' → 3') usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO: 1065), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC (SEQ ID NO: 1535). В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную

последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO: 1535), в которой все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидной последовательности (5' → 3') UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO: 1535), при этом SEQ ID NO: 1535 локализована в положениях 1-21 (5' → 3') антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO: 1166), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи. Как должно быть очевидно обычному специалисту в данной области, включение фосфоротиоатной связи в модифицированные нуклеотидные последовательности, представленные в настоящем описании, замещает фосфодиэфирную связь, обычно присутствующую в олигонуклеотидах (см., например, фиг. 3А - 3К, на которых показаны все межнуклеозидные связи). В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность (5' → 3') usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO: 1166), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную

связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается не более чем 1 нуклеотидом от нуклеотидной последовательности (5' → 3') cPrpuUfscuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO: 1191), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи. Как должно быть очевидно обычному специалисту в данной области, включение фосфоротиоатной связи в модифицированные нуклеотидные последовательности, представленные в настоящем описании, замещает фосфодиэфирную связь, обычно присутствующую в олигонуклеотидах (см., например, фиг. 3А - 3К, на которых показаны все межнуклеозидные связи). В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность (5' → 3') cPrpuUfscuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO: 1191), в которой а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; и s обозначает фосфоротиоатную связь, и при этом смысловая цепь по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

при этом агент для РНКi MUC5AC дополнительно включает смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи; и все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

при этом агент для РНКi MUC5AC дополнительно включает смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи; все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; и смысловая цепь дополнительно содержит инвертированные лишённые азотистого основания (абазические) остатки на 3'-конце и 5'-конце нуклеотидной последовательности, и смысловая цепь включает также направляющий лиганд, ковалентно связанный с 5'-концом, где направляющий лиганд включает соединение, обладающее аффинностью к рецептору интегрина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит из, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

при этом агент для РНКi MUC5AC дополнительно включает смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи; все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; и смысловая цепь

дополнительно содержит инвертированные абазические остатки на 3'-конце и 5'-конце нуклеотидной последовательности, и смысловая цепь включает также направляющий лиганд, ковалентно связанный с 5'-концом, где направляющий лиганд включает соединение, обладающее аффинностью к рецептору интегрина; и соответствующая последовательность антисмысловой цепи локализована в положениях 1-21 антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь состоят, практически состоят из или содержат нуклеотидные последовательности, которые отличаются 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих пар нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) и
GCUGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO: 1617); или
UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535) и
GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA (SEQ ID NO: 1632); или

в которых все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, при этом смысловая цепь и антисмысловая цепь состоят, практически состоят из или содержат нуклеотидные последовательности, которые отличаются 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих пар нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) и
GCUGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO: 1617); или
UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535) и
GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA (SEQ ID NO: 1632); или

в которых все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; и в которых смысловая цепь дополнительно содержит инвертированные абазические остатки на 3'-конце и 5'-конце нуклеотидной последовательности, и смысловая цепь включает также направляющий лиганд, ковалентно связанный с 5'-концом,

где направляющий лиганд включает соединение, обладающее аффинностью к рецептору интегрин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166);

cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; s обозначает фосфоротиоатную связь, при этом агент для РНКi MUC5AC дополнительно включает смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи; и в которых все или практически все нуклеотиды смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая состоит, практически состоит из или содержит модифицированную нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166);

cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

при этом агент для РНКi MUC5AC дополнительно включает смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи; при этом все или практически все нуклеотиды смысловой цепи представляют

собой модифицированные нуклеотиды; или все или практически все нуклеотиды и антисмысловой цепи, и смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; и при этом смысловая цепь дополнительно содержит инвертированные абазические остатки на 3'-конце и 5'-конце нуклеотидной последовательности, и смысловая цепь включает также направляющий лиганд, ковалентно связанный с 5'-концом, где направляющий лиганд включает соединение, обладающее аффинностью к рецептору интегрина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые состоят, практически состоят из или содержат одну из следующих пар нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127) и

gscuguucuGfCfGfacuacuaca (SEQ ID NO:1265);

usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO: 1065) и

gscuguucuGfCfGfacuacuaca (SEQ ID NO:1265);

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) и

gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO: 1315); и

cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) и

gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO: 1315); и

в которых а, с, г и у обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; и s обозначает фосфоротиоатную связь; и при этом смысловая цепь включает также направляющий лиганд, обладающий аффинностью к рецептору интегрина, где направляющий лиганд необязательно связан с 5' концом смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые состоят, практически состоят из или содержат модифицированные нуклеотидные последовательности, которые отличаются 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих пар последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127) и

Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb) (SEQ ID NO:1491);

usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065) и

5 Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb) (SEQ ID NO: 1491);

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) и

Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb) (SEQ ID NO: 1513);

cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) и

10 Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb) (SEQ ID NO: 1513);

в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; cPrpu обозначает 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-(TA14) обозначает тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta$ эпителиальной клетки, с химической структурой, представленной на фиг. 1; (invAb) обозначает инвертированный абазический дезоксирибонуклеотид (см. также таблицу 11), и s обозначает фосфоротиоатную связь.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая включает нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидных последовательностей (5' \rightarrow 3'), выбранных из группы, которая состоит из:

25 UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) и

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83).

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая включает нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидных последовательностей (5' \rightarrow 3'), выбранных из группы, которая состоит из:

30 UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) и

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83);

в которых все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь, которая включает нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеобазой от нуклеотидных последовательностей (5' → 3'), выбранных из группы, которая состоит из:

UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) и

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83);

10 в которых все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды; и где SEQ ID NO:79 и SEQ ID NO: 83 соответственно локализованы в нуклеотидных положениях 1-19 (5' → 3') антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, каждая из которых включает нуклеотидные последовательности, которые отличаются 0 или 1 нуклеобазой от пар нуклеотидных последовательностей (5' → 3'), выбранных из группы, которая состоит из:

20 UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) и

UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568); или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) и

UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572).

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, включает антисмысловую цепь и смысловую цепь, каждая из которых включает нуклеотидные последовательности, которые отличаются 0 или 1 нуклеобазой от пар нуклеотидных последовательностей (5' → 3'), выбранных из группы, которая состоит из:

30 UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) и

UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568); или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) и

UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572); и

в которых все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

Определения

В контексте настоящего описания понятия "олигонуклеотид" и "полинуклеотид" означают полимер из сцепленных нуклеозидов, каждый из которых независимо друг от друга может быть модифицированным или немодифицированным.

В контексте настоящего описания понятие "РНКi-агент" ("агент для РНКi") (который обозначают также как "РНКi-триггер") означает композицию, которая содержит РНК или РНК-подобную (например, химически модифицированную РНК) олигонуклеотидную молекулу, которая обладает способностью нарушать или ингибировать (например, нарушать или ингибировать в соответствующих условиях) трансляцию транскриптов целевой матричной РНК (мРНК) специфическим для последовательности образом. Согласно настоящему описанию РНКi-агенты могут функционировать посредством механизма РНК-интерференции (т.е. индуцировать интерференцию РНК путем взаимодействия с механизмом пути РНК-интерференции (РНК-индуцированный комплекс сайленсинга или RISC) в клетках млекопитающих) или с помощью альтернативного(ых) механизма(ов) или пути(ей). Хотя считается, что РНКi-агенты согласно определению, используемому в настоящем описании, функционируют главным образом через механизм РНК-интерференции, предлагаемые в изобретении РНКi-агенты не связаны или не ограничены каким-либо конкретным путем или механизмом действия. РНКi-агенты, представленные в настоящем описании, содержат смысловую цепь и антисмысловую цепь и включают (но не ограничиваясь только ими): малые (или короткие) интерферирующие РНК (siРНК), двухцепочечные РНК (dsРНК), микроРНК (miРНК), короткие РНК-шпильки (shРНК) и субстраты фермента Dicer. Антисмысловая цепь РНКi-агентов, представленных в настоящем описании, по меньшей мере частично комплементарна мРНК, которая является мишенью (т.е. мРНК MUC5AC). РНКi-агенты могут включать один или несколько модифицированных нуклеотидов и/или одну или несколько связей, не являющихся фосфодиэфирными связями.

В контексте настоящего описания понятия "сайленсинг (замалчивание)", "снижение", "ингибирование", "понижающая регуляция" или "нокдаун" касательно экспрессии данного гена означают, что экспрессия гена при ее оценке по уровню РНК, транскрибируемой с гена, или по уровню полипептида, белка или субъединицы белка, транслируемых с мРНК, в клетке, группе клеток, ткани, органе или субъекте, в которых транскрибируется ген, снижается, когда клетку, группу клеток, ткань, орган или субъекта обрабатывают РНКi-агентами, представленными в настоящем описании, по сравнению с другой клеткой, группой клеток, тканью, органом или субъектом, которых не подвергали такой обработке.

В контексте настоящего описания понятия "последовательность" и "нуклеотидная последовательность" означает последовательность или порядок расположения нуклеобаз или нуклеотидов, описываемых последовательностью букв с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, то нуклеотидные последовательности записывают слева направо в 5' → 3' ориентации.

В контексте настоящего описания "основание", "нуклеотидное основание" или "нуклеобаза" представляет собой гетероциклическое пиримидиновое или пуриновое соединение, которое является компонентом нуклеотида и включает основные пуриновые основания аденин и гуанин, а также основные пиримидиновые основания цитозин, тимин и урацил. Нуклеобазу можно дополнительно модифицировать для включения (но не ограничиваясь только ими) универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований (см., например, *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, под ред. Herdewijn P., изд-во Wiley-VCH, 2008). Синтез указанных модифицированных нуклеобаз (в том числе фосфорамидитных соединений, которые включают модифицированные нуклеобазы) известен в данной области.

В контексте настоящего описания понятие "нуклеотид" имеет значение, общепринятое в данной области. Так, в контексте настоящего описания понятие "нуклеотид" относится к гликозиду, который содержит сахарный фрагмент, основной фрагмент и ковалентно связанную группу (группу сцепления), такую как фосфатная или фосфоротиоатная межнуклеозидная группа сцепления, и

охватывает как встречающиеся в естественных условиях нуклеотиды, такие как ДНК или РНК, так и не встречающиеся в естественных условиях нуклеотиды, содержащие модифицированные сахарные и/или основные фрагменты, которые в настоящем описании обозначают также как нуклеотидные аналоги или модифицированные нуклеотиды. Единичный нуклеотид в настоящем описании можно обозначать как мономер или единица.

В контексте настоящего описания и, если не указано иное, понятие "комплементарность" при применении для описания первой нуклеобазы или нуклеотидной последовательности (например, смысловой цепи РНКi-агента или мРНК-мишени) относительно второй нуклеобазы или нуклеотидной последовательности (например, антисмысловой цепи РНКi-агента или одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида), означает способность олигонуклеотида или полинуклеотида, включающего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться (образовывать водородные связи между парами оснований в характерных для млекопитающих физиологических условиях (или в приемлемых условиях *in vivo* или *in vitro*)) и образовывать дуплекс или двойную спиральную структуру в определенных стандартных условиях с олигонуклеотидом, который включает вторую нуклеотидную последовательность.

Обычному специалисту в данной области должно быть очевидно, как выбирать набор условий, наиболее пригодных для тестирования гибридизации. Комплементарные последовательности включают пары оснований Уотсона-Крика или пары оснований, отличные от пар оснований Уотсона-Крика, и включают природные или модифицированные нуклеотиды или имитаторы нуклеотидов, по меньшей мере, в той степени, в какой выполняются вышеуказанные требования к гибридизации. Идентичность или комплементарность последовательностей не зависит от модификации. Например, а и Af, указанные в настоящем описании, комплементарны U (или T) и идентичны A для целей определения идентичности или комплементарности.

В контексте настоящего описания "идеально комплементарные" или "полностью комплементарные" означает, что в гибридизующейся паре молекул нуклеотидных оснований или нуклеотидных последовательностей все (100%) оснований в непрерывной последовательности первого олигонуклеотида должны

гибридизоваться с таким же количеством оснований в непрерывной последовательности второго олигонуклеотида. Непрерывная последовательность может содержать всю или часть первой или второй нуклеотидной последовательности.

5 В контексте настоящего описания "частично комплементарные" означает, что в гибридизующейся паре молекул нуклеотидных оснований или нуклеотидных последовательностей по меньшей мере 70% оснований, но не все основания в непрерывной последовательности первого олигонуклеотида должны
10 гибридизоваться с таким же количеством оснований в непрерывной последовательности второго олигонуклеотида. Непрерывная последовательность может содержать всю или часть первой или второй нуклеотидной последовательности.

В контексте настоящего описания "практически комплементарные" означает, что в гибридизующейся паре молекул нуклеотидных оснований или
15 нуклеотидных последовательностей по меньшей мере 85% оснований, но не все основания в непрерывной последовательности первого олигонуклеотида должны гибридизоваться с таким же количеством оснований в непрерывной последовательности второго олигонуклеотида. Непрерывная последовательность может содержать всю или часть первой или второй нуклеотидной
20 последовательности.

В контексте настоящего описания понятия "комплементарные", "полностью комплементарные", "частично комплементарные" и "практически комплементарные" применяют в отношении соответствия между нуклеобазами или нуклеотидами смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКi-агента или
25 антисмысловой цепи РНКi-агента и последовательности мРНК MUC5A.

В контексте настоящего описания понятие "практически идентичная" или "практическая идентичность" касательно последовательности нуклеиновой кислоты означает, что нуклеотидная последовательность (или часть нуклеотидной последовательности) имеет идентичность последовательности, составляющую по меньшей мере примерно 85% или более, например,
30 идентичность, составляющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% относительно референс-последовательности. Процент идентичности последовательности определяют путем сравнения двух

оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения. Процент рассчитывается путем определения количества положений, в которых один и тот же тип основания нуклеиновой кислоты встречается в обеих последовательностях, получая количество совпадающих положений, деления количества совпадающих положений на общее количество положений в окне сравнения и умножения результата на 100, с получением процента идентичности последовательности. Под объем настоящего изобретения подпадают нуклеотидные последовательности, практически идентичные последовательностям, представленным в настоящем описании.

10 В контексте настоящего описания понятия "лечить", "лечение" и т.п. означают методы или стадии, предпринимаемые для обеспечения облегчения или смягчения количества, тяжести и/или частоты одного или нескольких симптомов заболевания у субъекта. В контексте настоящего описания понятия "лечить", "лечение" могут включать предотвращение, устранение,
15 профилактическое лечение и/или ингибирование или уменьшение количества, тяжести и/или частоты одного или нескольких симптомов заболевания у субъекта.

В контексте настоящего описания фраза "интродуцировать в клетку" касательно РНКi-агента означает функциональную доставку РНКi-агента в
20 клетку. Выражение "функциональная доставка" означает доставку РНКi-агента в клетку таким образом, который позволяет РНКi-агенту обладать ожидаемой биологической активностью, например, специфическим для последовательности ингибированием экспрессии гена.

Если не указано иное, то применяемый в настоящем описании символ
25  означает, что в указанном месте можно присоединять любую группу или любые группы, подпадающие под объем представленного в настоящем описании изобретения.

В контексте настоящего описания понятие "изомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но которые
30 отличаются природой или последовательностью соединения своих атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются расположением их атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга,

называются "диастереоизомерами", а стереоизомеры, являющиеся зеркальными отражениями, которые не совмещаются в пространстве (не накладываются друг на друга), называют "энантиомерами", или иногда оптическими изомерами.

5 Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называют "хиральным центром".

В контексте настоящего описания, если для структуры конкретно не указано, что она имеет определенную конформацию, для каждой структуры, в которой присутствуют асимметричные центры, что приводят к образованию энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных конфигураций, 10 подразумевается, что каждая структура, указанная в настоящем описании, может быть представлена в виде всех указанных возможных изомеров, включая их оптически чистые и рацемические формы. Например, подразумевается, что структуры, указанные в настоящем описании, могут находиться в виде смесей диастереомеров, а также в виде отдельных стереоизомеров.

15 В контексте формулы изобретения фраза "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, которые не указаны в формуле изобретения. В контексте формулы изобретения фраза "практически состоящий из" ограничивает объем формулы изобретения указанными материалами или стадиями и материалами или стадиями, которые не ухудшают существенно 20 основную(ые) и новую(ые) характеристику(и) (характеристики), представленные в формуле изобретения.

Обычный специалист в данной области может легко понять и оценить, что соединения и композиции, представленные в настоящем описании, могут 25 содержать определенные атомы (например, атомы N, O или S) в протонированном или депротонированном состоянии, в зависимости от среды, в которую помещено соединение или композиция. Таким образом, в контексте настоящего описания предусматривается, что в структурах, представленных в описании, определенные функциональные группы, такие, например, как OH, SH или NH, могут быть протонированы или депротонированы. Как должно быть 30 очевидно обычному специалисту в данной области, предусматривается, что под объемом изобретения подпадают соединения и композиции, представленные в настоящем описании, независимо от их состояния протонирования в зависимости от окружающей среды (например, от значения pH). Соответственно,

также должно быть очевидно, что соединения, представленные в настоящем описании, с лабильными протонами или основными атомами могут представлять собой солевые формы соответствующего соединения. Соединения, представленные в настоящем описании, могут находиться в форме свободной кислоты, свободного основания или соли. Должно быть очевидно, что фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных в настоящем описании, подпадают под объем изобретения.

В контексте настоящего описания понятие "связанные" или "конъюгированные" касательно связывания двух соединений или молекул означает, что два соединения или молекулы сцеплены с помощью ковалентной связи. Если не указано иное, то понятия "связанные" и "конъюгированные" в контексте настоящего описания могут относиться к связыванию первого соединения и второго соединения либо с использованием каких-либо промежуточных атомов или групп атомов, либо без них.

В контексте настоящего описания понятие "включающий" означает "включает, но не ограничиваясь только указанным" и его используют взаимозаменяемо с указанной фразой. Понятие "или" используют в настоящем описании для обозначения понятия "и/или" и взаимозаменяем с ним, если из контекста четко не следует иное.

Если не указано иное, то все технические и научные понятия, используемые в настоящем описании, имеют значение, которое является известным для обычного специалиста в данной области. Хотя методы и материалы, аналогичные или эквивалентные указанным в настоящем описании, можно использовать при воплощении на практике или при тестировании настоящего изобретения, приемлемые методы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, в полном объеме включены в него в качестве ссылки. В случае конфликта в качестве контроля следует использовать настоящую спецификацию, включая определения. Кроме того, материалы, методы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения изобретения.

В тех случаях, когда величина указана явно, следует понимать, что величины, которые являются примерно таким же количеством или величиной, что и указанная величина, также подпадают под объем изобретения. В тех

случаях, когда в изобретении предлагается комбинация, каждая субкомбинация элементов этой комбинации также предлагается конкретно и подпадает под объем изобретения. И, наоборот, в тех случаях, когда различные элементы или группы элементов предлагаются в изобретении индивидуально, то под объем изобретения подпадает также их комбинации. В том случае, когда какой-либо элемент предлагается в изобретении как имеющий множество альтернатив, то под объем изобретения подпадают также примеры, в которых каждая альтернатива исключена индивидуально или в любой комбинации с другими альтернативами; более чем один элемент, предлагаемый в изобретении, может содержать такие исключения, и все комбинации элементов, имеющие такие исключения, подпадают под объем настоящего изобретения.

Другие объекты, признаки, аспекты и преимущества изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, прилагаемых чертежей и формулы изобретения.

15 Краткое описание чертежей

На чертежах показано:

на фиг. 1 - изображение химической структуры тридентатного направляющего лиганда для интегрин $\alpha\nu\beta6$ эпителиальной клетки, который обозначен в настоящем описании как Tri-SM6.1- $\alpha\nu\beta6$ -(TA14);

20 на фиг. 2 - изображение химической структуры тридентатного направляющего лиганда для пептида $\alpha\nu\beta6$ эпителиальной клетки, который обозначен в настоящем описании как $\alpha\nu\beta6$ -per1.

На фиг. 3A-3K применяют следующие сокращения: a, c, g, i и u обозначают модифицированные 2'-О-метилом нуклеотиды; Af, Cf, Gf и Uf обозначают модифицированные 2'-фтором нуклеотиды; o обозначает фосфодиэфирную связь; s обозначает фосфоротиоатную связь; invAb обозначает инвертированный абазический дезоксирибонуклеотид (см. также таблицу 11); cPrui обозначает модифицированный нуклеотид 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин; Tri-SM6.1- $\alpha\nu\beta6$ -(TA14) обозначает тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\nu\beta6$ эпителиальной клетки, который имеет химическую структуру, представленную на фиг. 1; и (TriAlk14) обозначает связывающую группу, представленную в таблице 11, которую можно применять для последующего сшивания с направляющими лигандами (см. также пример 1 в настоящем описании).

На следующих чертежах показано:

на фиг. 3А - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей конъюгата агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AC000437 (см., например, таблицы 9, 10 и 11), который имеет тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta6$ эпителиальной клетки, сцепленный с 5'-концом смысловой цепи;

на фиг. 3Б - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей конъюгата агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AC000480 (см., например, таблицы 9, 10 и 11), который имеет тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta6$ эпителиальной клетки, сцепленный с 5'-концом смысловой цепи;

на фиг. 3В - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей конъюгата агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AC000482 (см., например, таблицы 9, 10 и 11), который имеет тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta6$ эпителиальной клетки, сцепленный с 5'-концом смысловой цепи;

на фиг. 3Г - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей конъюгата агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AC001305 (см., например, таблицы 9, 10 и 11), который имеет тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta6$ эпителиальной клетки, сцепленный с 5'-концом смысловой цепи;

на фиг. 3Д - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей конъюгата агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AC001306 (см., например, таблицы 9, 10 и 11), который имеет тридентатный лиганд, таргетирующий $\alpha\upsilon\beta6$ эпителиальной клетки, сцепленный с 5'-концом смысловой цепи;

на фиг. 3Е - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей дуплекса агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AD08089 (см., например, таблицы 8 и 10), который имеет (TriAlk14)-линкер на 5'-конце смысловой цепи;

на фиг. 3Ж - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей дуплекса агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AD08174 (см., например, таблицы 8 и 10), который имеет

(TriAlk14)-линкер на 5'-конце смысловой цепи;

на фиг. 33 - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей дуплекса агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AD08173 (см., например, таблицы 8 и 10), который имеет

5 (TriAlk14)-линкер на 5'-конце смысловой цепи;

на фиг. 3И - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей дуплекса агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AD09240 (см., например, таблицы 8 и 10), который имеет

(TriAlk14)-линкер на 5'-конце смысловой цепи;

10 на фиг. 3К - схематическая диаграмма модифицированных смысловой и антисмысловой цепей дуплекса агента для РНКi MUC5A, имеющего структуру AD09241 (см., например, таблицы 8 и 10), который имеет

(TriAlk14)-линкер на 5'-конце смысловой цепи;

Подробное описание изобретения

15 РНКi-агенты

В настоящем описании представлены РНКi-агенты для ингибирования экспрессии гена MUC5AC (обозначенные как агенты для РНКi MUC5AC или РНКi-триггеры для MUC5AC). Каждый агент для РНКi MUC5A, представленный в настоящем описании, содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь.

20 Смысловая цепь может состоять из 15-49 нуклеотидов. Антисмысловая цепь может состоять из 18-49 нуклеотидов. Смысловая цепь и антисмысловая цепь могут иметь одинаковую длину или они могут быть разной длины. В некоторых вариантах осуществления изобретения и смысловая цепь, и антисмысловая цепь каждая независимо друг от друга состоит из 18-27 нуклеотидов. В некоторых

25 вариантах осуществления изобретения и смысловая цепь, и антисмысловая цепь каждая состоит из 21-26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения и смысловая цепь, и антисмысловая цепь каждая независимо друг от друга состоит из 19-21

30 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь состоит примерно из 19 нуклеотидов, а антисмысловая цепь состоит примерно из 21 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь состоит примерно из 21 нуклеотида, а антисмысловая цепь состоит

примерно из 23 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь состоит из 23 нуклеотидов, а антисмысловая цепь состоит из 21 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления изобретения и смысловая цепь, и антисмысловая цепь каждая состоит из 21 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловые цепи РНКi-агентов каждая независимо друг от друга состоят из 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловые цепи РНКi-агентов каждая независимо друг от друга состоят из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или 49 нуклеотидов. В результате ренатурации (отжига) смысловой и антисмысловой цепей образуется дуплекс и в некоторых вариантах осуществления изобретения двухцепочечный РНКi-агент содержит дуплекс, состоящий примерно из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеотидов.

Примеры нуклеотидных последовательностей, применяемых для получения агентов для РНКi MUC5AC, представлены в таблицах 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11. Примеры дуплексов РНКi-агентов, которые включают последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи, представленные в таблицах 2, 3, 4, 5, 6 и 7, представлены в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения область полной, практической или частичной комплементарности между смысловой цепью и антисмысловой цепью состоит из 15-26 (например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или 26) нуклеотидов и находится на 5'-конце антисмысловой цепи или вблизи него (например, эта область может быть отделена от 5'-конца антисмысловой цепи 0, 1, 2, 3 или 4 нуклеотидами, которые не являются полностью, практически или частично комплементарными).

Смысловая цепь агентов для РНКi MUC5AC, представленных в настоящем описании, включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, идентичных по меньшей мере на 85% последовательности корового фрагмента (который обозначают в настоящем описании как "коровый фрагмент" или "коровая последовательность"), состоящей из такого же количества нуклеотидов в мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения последовательность корового фрагмента смысловой цепи на 100% (полностью)

комплементарна или по меньшей мере примерно на 85% (практически)
комплементарна последовательности корового фрагмента в антисмысловой
цепи, и в результате последовательность корового фрагмента смысловой цепи,
как правило, полностью идентична или по меньшей мере примерно на 85%
5 идентична нуклеотидной последовательности такой же длины (иногда
обозначают, например, как последовательность-мишень), присутствующей в
целевой мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения
указанный коровый фрагмент смысловой цепи состоит из 15, 16, 17, 18, 19, 20,
21, 22, 23 или 24 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления
10 изобретения указанный коровый фрагмент смысловой цепи состоит из 17
нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный
коровый фрагмент смысловой цепи состоит из 19 нуклеотидов.

Антисмысловая цепь агентов для РНКi MUC5AC, представленных в
настоящем описании, включает по меньшей мере 18 последовательных
15 нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере на 85% коровому фрагменту,
состоящему из такого же количества нуклеотидов в мРНК MUC5AC, и коровому
фрагменту, состоящему из такого же количества нуклеотидов в смысловой цепи.
В некоторых вариантах осуществления изобретения коровый фрагмент
антисмысловой цепи на 100% (полностью) комплементарен или по меньшей
20 мере примерно на 85% (практически) комплементарен нуклеотидной
последовательности (например, последовательности-мишени) такой же длины,
присутствующей в целевой мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах
осуществления изобретения указанный коровый фрагмент антисмысловой цепи
состоит из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеотидов. В некоторых
25 вариантах осуществления изобретения указанный коровый фрагмент
антисмысловой цепи состоит из 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах
осуществления изобретения указанный коровый фрагмент антисмысловой цепи
состоит из 17 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения
указанный коровый фрагмент антисмысловой цепи состоит из 21 нуклеотида.
30 Последовательность корового фрагмента смысловой цепи может иметь такую же
длину, что и последовательность корового фрагмента соответствующей
антисмысловой цепи или может иметь другую длину.

В результате ренатурации смысловой и антисмысловой цепей агентов для РНКi MUC5AC образуется дуплекс. Смысловая цепь и антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC могут быть частично, практически или полностью комплементарны друг другу. В пределах комплементарной области дуплекса последовательность корового фрагмента смысловой цепи по меньшей мере на 85% комплементарна или на 100% комплементарна последовательности корового фрагмента антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения последовательность корового фрагмента смысловой цепи содержит последовательность, состоящую по меньшей мере из 15, по меньшей мере из 16, по меньшей мере из 17, по меньшей мере из 18, по меньшей мере из 19, по меньшей мере из 20, по меньшей мере из 21, по меньшей мере из 22 или по меньшей мере из 23 нуклеотидов, которые по меньшей мере на 85% или 100% комплементарны соответствующей состоящей из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеотидов последовательности корового фрагмента антисмысловой цепи (т.е. коровые последовательности смысловой и антисмысловой цепей агента для РНКi MUC5AC имеют область, состоящую по меньшей мере из 15, по меньшей мере из 16, по меньшей мере из 17, по меньшей мере из 18, по меньшей мере из 19, по меньшей мере из 20, по меньшей мере из 21, по меньшей мере из 22, по меньшей мере из 23 или по меньшей мере из 24 нуклеотидов, в которой по меньшей мере 85% оснований представляют собой спаривающиеся основания или 100% оснований представляют собой спаривающиеся основания).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, отличается 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любых последовательностей антисмысловых цепей, которые представлены в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, отличается 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любых последовательностей смысловой цепи, которые представлены в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь и/или антисмысловая цепь может(гут) необязательно и независимо друг от

другасодержать дополнительные 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов (удлинение) на 3'-конце, 5'-конце или и на 3'-, и на 5'-концах последовательностей корового фрагмента. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи, если они присутствуют, могут быть или могут не быть комплементарны соответствующей последовательности мРНК MUC5AC. Дополнительные нуклеотиды смысловой цепи, если они присутствуют, могут быть или могут не быть идентичны соответствующей последовательности мРНК MUC5AC. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи, если они присутствуют, могут быть или могут не быть комплементарны соответствующим дополнительным нуклеотидам, если они присутствуют, смысловой цепи.

В контексте настоящего описания удлинение содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов на 5'- и/или 3'-конце последовательности корового фрагмента смысловой цепи и/или последовательности корового фрагмента антисмысловой цепи. Образующие удлинение нуклеотиды на смысловой цепи могут быть или могут не быть комплементарны либо нуклеотидам последовательности корового фрагмента, либо образующим удлинение нуклеотидам в соответствующей антисмысловой цепи. И, наоборот, образующие удлинение нуклеотиды на антисмысловой цепи могут быть или могут не быть комплементарны либо нуклеотидам последовательности корового фрагмента, либо образующим удлинение нуклеотидам в соответствующей смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения как смысловая цепь, так и антисмысловая цепь РНКi-агента содержит 3'- и 5'-удлинения. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько из удлиняющих 3'-конец нуклеотидов одной цепи образует(ют) пару(ы) оснований с одним или несколькими из удлиняющих 5'-конец нуклеотидов другой цепи. В других вариантах осуществления изобретения один или несколько из удлиняющих 3'-конец нуклеотидов одной цепи не образует(ют) пары оснований с одним или несколькими из удлиняющих 5'-конец нуклеотидов другой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC имеет антисмысловую цепь с 3'-удлинением и смысловую цепь с 5'-удлинением. В некоторых вариантах осуществления изобретения образующий(ие) удлинение нуклеотид(ы) является(ются) неспаренным(и) и формирует(ют) выступающий конец. В контексте настоящего описания понятие "выступающий конец"

относится к удлинению или фрагменту из одного или нескольких неспаренных нуклеотидов, расположенных на конце либо смысловой цепи, либо антисмысловой цепи, которое/который не образует часть гибридизующейся или дуплексной области РНКi-агента, представленного в настоящем описании.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь, которая имеет 3'-удлинение, состоящее из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В других вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь, которая имеет 3'-удлинение, состоящее из 1, 2 или 3 нуклеотидов. В некоторых
10 вариантах осуществления изобретения один или несколько из образующих удлинение нуклеотидов антисмысловой цепи содержит(ат) нуклеотиды, комплементарные соответствующей последовательности мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько из образующих удлинение нуклеотидов антисмысловой цепи содержит(ат)
15 нуклеотиды, которые не комплементарны соответствующей последовательности мРНК MUC5AC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит смысловую цепь, которая имеет 3'-удлинение, состоящее из 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или
20 несколько из образующих удлинение нуклеотидов смысловой цепи включает(ют) аденозиновые, урациловые или тимидиновые нуклеотиды, динуклеотиды АТ (аденин-тимин) или нуклеотиды, которые соответствуют или идентичны нуклеотидам в последовательности мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения 3'-удлинение смысловой цепи включает или состоит
25 из (но не ограничиваясь только ими) одной из следующих последовательностей: Т, УТ, ТТ, УУ, УУТ, ТТТ или ТТТТ (каждая в направлении 5' → 3').

Смысловая цепь может иметь 3'-удлинение и/или 5'-удлинение. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит смысловую цепь, которая имеет 5'-удлинение, состоящее из 1, 2, 3, 4, 5
30 или 6 нуклеотидов. В некоторых из вариантов осуществления изобретения один или несколько из образующих удлинение нуклеотидов смысловой цепи включает(ют) нуклеотиды, которые соответствуют или идентичны нуклеотидам последовательности мРНК MUC5AC.

Примеры последовательностей, применяемых для получения агентов для РНКi MUC5AC, представлены в таблицах 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC включает последовательность, представленную в любой из последовательностей в таблицах 2, 3 или 11. В конкретных вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит или состоит из любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC включает последовательность нуклеотидов (в направлении 5'-конец → 3'-конец) 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21 или 2-21 из любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC включает последовательность, представленную в любой из последовательностей в таблицах 2, 4, 5, 6 или 7. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC включает последовательность нуклеотидов (в направлении 5'-конец → 3'-конец) 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 2-19, 2-20, 2-21, 3-20, 3-21 или 4-21 из любой из последовательностей, представленных в таблицах 2, 4, 5, 6 или 7. В конкретных вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит или состоит из модифицированной последовательности из любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблицах 4, 5, 6, 7 или 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловые и антисмысловые цепи РНКi-агентов, представленных в настоящем описании, содержат одинаковое количество нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловые и антисмысловые цепи РНКi-агентов, представленных в настоящем описании, содержат различное количество нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5'-конец смысловой цепи и 3'-конец антисмысловой цепи РНКi-агента образуют тупой конец. В некоторых вариантах осуществления изобретения 3'-конец смысловой цепи и 5'-конец антисмысловой цепи РНКi-агента образуют тупой конец. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба конца РНКi-агента образуют тупые концы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ни

один из концов РНКi-агента не является затупленным концом. В контексте настоящего описания понятие "тупой конец" относится к концу двухцепочечного РНКi-агента, в котором концевые нуклеотиды двух ренатурированных цепей являются комплементарными (образуют комплементарную пару оснований).

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения 5'-конец смысловой цепи и 3'-конец антисмысловой цепи РНКi-агента образуют "рваный" конец. В некоторых вариантах осуществления изобретения 3'-конец смысловой цепи и 5'-конец антисмысловой цепи РНКi-агента образуют "рваный" конец. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба конца РНКi-агента образуют

10 "рваный" конец. В некоторых вариантах осуществления изобретения ни один из концов РНКi-агента не представляет собой "рваный" конец. В контексте настоящего описания понятие "рваный конец" относится к концу двухцепочечного РНКi-агента, в котором концевые нуклеотиды двух ренатурированных цепей образуют пару (т.е. не образуют выступ), но не являются комплементарными (т.е. образуют некомплементарную пару). В

15 некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько неспаренных нуклеотидов на конце одной цепи двухцепочечного РНКi-агента образуют выступ. Неспаренные нуклеотиды могут находиться на смысловой цепи или антисмысловой цепи, создавая либо 3'-, либо 5'-выступы. В некоторых

20 вариантах осуществления изобретения РНКi-агент содержит: тупой конец и "рваный" конец, тупой конец и 5'-выступающий конец, тупой конец и 3'-выступающий конец, "рваный" конец и 5'-выступающий конец, "рваный" конец и 3'-выступающий конец, два 5'-выступающих конца, два 3'-выступающих конца, 5'-выступающий конец и 3'-выступающий конец, два "рваных" конца или

25 два тупых конца. Как правило, выступы, если они присутствуют, локализованы на 3'-концах смысловой цепи, антисмысловой цепи или как смысловой цепи, так и антисмысловой цепи.

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, могут содержать также один или несколько модифицированных нуклеотидов. В

30 некоторых вариантах осуществления изобретения практически все нуклеотиды смысловой цепи и практически все нуклеотиды антисмысловой цепи агента для РНКi MUC5AC представляют собой модифицированные нуклеотиды. Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, могут содержать

также одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей, например, одну или несколько фосфоротиоатных связей или фосфородитиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов и одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения 2'-модифицированный нуклеотид объединен с модифицированной межнуклеозидной связью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC получают или приготавливают в виде соли, смеси солей или свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC получают в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC получают в виде фармацевтически приемлемой натриевой соли. Указанные формы, хорошо известные в данной области, подпадают под объем изобретения, представленного в настоящем описании.

Модифицированные нуклеотиды

Модифицированные нуклеотиды при использовании в различных олигонуклеотидных конструкциях могут сохранять активность соединения в клетках, в то же время повышая стабильность этих соединений в сыворотке крови, а также могут сводить к минимуму возможность стимуляции активности интерферонов у человека при введении олигонуклеотидной конструкции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов. В контексте настоящего описания "модифицированный нуклеотид" представляет собой нуклеотид, отличный от рибонуклеотида (2'-гидроксил нуклеотида). В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%) нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды. В контексте настоящего описания модифицированные нуклеотиды могут включать (но не ограничиваясь только ими) дезоксирибонуклеотиды, нуклеотидные миметики, абазические

нуклеотиды, 2'-модифицированные нуклеотиды, инвертированные нуклеотиды, модифицированные содержащие нуклеобазу нуклеотиды, "мостиковые" нуклеотиды, пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), 2', 3'-секо-нуклеотидные миметики (незамкнутые аналоги нуклеобазы), замкнутые нуклеотиды, 3'-О-метоксисодержащие (соединенные 2'-межнуклеозидной связью) нуклеотиды, 2'-
5 F-арабинонуклеотиды, 5'-Me, 2'-фторнуклеотид, морфолинонуклеотиды, винилфосфонатдезоксирибонуклеотиды, винилфосфонатсодержащие нуклеотиды и циклопропилфосфонатсодержащие нуклеотиды. 2'-Модифицированные нуклеотиды (т.е. нуклеотиды с группой, отличной от гидроксильной группы, в
10 2'-положении пятичленного сахарного кольца) включают (но не ограничиваясь только ими) 2'-О-метилнуклеотиды (которые обозначают также как 2'-метоксинуклеотиды), 2'-фторнуклеотиды (которые в настоящем описании обозначают также как 2'-дезоксид-2'-фторнуклеотиды), 2'-дезоксинуклеотиды, 2'-метоксиэтил (2'-О-2-метоксиметил) нуклеотиды (которые обозначают также
15 как 2'-МОЕ), 2'-аминонуклеотиды и 2'-алкилнуклеотиды. Не является обязательным, чтобы все положения в данном соединении были единообразно модифицированы. Наоборот, в один агент для РНКі MUC5АС или даже в один его нуклеотид можно включать более одной модификации. Смысловые цепи и антисмысловые цепи агентов для РНКі MUC5АС можно синтезировать и/или
20 модифицировать с помощью методов, известных в данной области. Модификация одного нуклеотида не зависит от модификации другого нуклеотида.

Модифицированные нуклеобазы включают синтетические и встречающиеся в естественных условиях нуклеобазы, такие как 5-замещенные пиримидины, 6-
25 азапиримидины и N-2, N-6 и O-6-замещенные пурины (например, 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил или 5-пропропинилцитозин), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, инозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-алкильные (например, 6-метильные, 6-этильные, 6-изопропильные или 6-*n*-бутильные) производные аденина и гуанина, 2-
30 алкильные (например, 2-метильные, 2-этильные, 2-изопропильные или 2-*n*-бутильные) производные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин, 2-тиоцитозин, 5-гало-урацил, -цитозин, 5-пропинилурацил, 5-пропинилцитозин, 6-азоурацил, 6-азоцитозин, 6-азотимин,

5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-гало-, 8-амино-, 8-сульфгидрил-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-гало- (например, 5-бром-), 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин, 7-дезааденин, 3-деазагуанин и 3-дезааденин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 5'- и/или 3'-конец антисмысловой цепи может включать абазические остатки (Ab), которые можно обозначать также как "абазический сайт" или "абазический нуклеотид". Абазический остаток (Ab) представляет собой нуклеотид или нуклеозид лишенный нуклеобазы в 1'-положении сахарной цепи (см., например, патент США № 5998203). В некоторых вариантах осуществления изобретения абазический остаток может быть помещен внутрь нуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ab или AbAb могут быть добавлены в 3'-концу антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5'-конец смысловой цепи может включать один или несколько дополнительных абазических остатков (например, (Ab) или (AbAb)). В некоторых вариантах осуществления изобретения к 3'-концу смысловой цепи добавляют UUAб, UAб или Ab. В некоторых вариантах осуществления изобретения абазический (дезоксирибозный) остаток можно заменять на остаток рибитола (абазической рибозы).

В некоторых вариантах осуществления изобретения все или практически все нуклеотиды РНКi-агента представляют собой модифицированные нуклеотиды. В контексте настоящего описания РНКi-агент, в котором практически все из присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой РНКi-агент, который имеет четыре или меньшее количество (т.е. 0, 1, 2, 3 или 4) нуклеотидов и в смысловой цепи, и в антисмысловой цепи, в виде рибонуклеотидов (т.е. немодифицированных нуклеотидов). В контексте настоящего описания смысловая цепь, в которой практически все из присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой смысловую цепь, которая имеет два или меньшее количество (т.е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в смысловой цепи в виде немодифицированных рибонуклеотидов. В контексте настоящего описания антисмысловая цепь, в которой практически все

из присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой антисмысловую цепь, которая имеет два или меньшее количество (т.е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в антисмысловой цепи в виде немодифицированных рибонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или большее количество нуклеотидов в РНКi-агенте представляют собой немодифицированный рибонуклеотид. Химические структуры некоторых модифицированных нуклеотидов представлены в настоящем описании в таблице 12.

Модифицированные межнуклеозидные связи

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько нуклеотидов агентов для РНКi MUC5AC сцеплены нестандартными связями или каркасами (т.е. модифицированными межнуклеозидными связями или модифицированными каркасами). Модифицированные межнуклеозидные связи или каркасы включают (но не ограничиваясь только ими) фосфоротиоатные
15 группы (обозначенные в настоящем описании в виде строчной буквы "s"), хиральные фосфоротиоаты, тиофосфаты, фосфородитиоаты, сложные фосфотриэфиры, сложные аминокилфосфотриэфиры, алкилфосфонаты (например, метилфосфонаты или 3'-алкиленфосфонаты), хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты (например, 3'-аминофосфорамидат,
20 аминокилфосфорамидаты или тионофосфорамидаты), тионоалкилфосфонаты, сложные тионоалкилфосфотриэфиры, морфолиновые связи, боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5'-связи, 2'-5'-связанные аналоги боранофосфатов или боранофосфаты, имеющие обратную полярность, в которых соседние пары нуклеозидных звеньев сцеплены от 3'-5' до 5'-3' или от 2'-5' до 5'-2'. В некоторых
25 вариантах осуществления изобретения модифицированные межнуклеозидные связи или каркасы лишены атома фосфора. Модифицированные межнуклеозидные связи, лишенные атома фосфора, включают (но не ограничиваясь только ими) короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные
30 межсахарные связи, смешанные гетероатомные и алкильные или циклоалкильные межсахарные связи, или одну или несколько короткоцепочечных гетероатомных или гетероциклических межсахарных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения модифицированные межнуклеозидные каркасы включают (но не ограничиваясь только ими)

силоксановые каркасы, сульфидные каркасы, сульфоксидные каркасы, сульфоновые каркасы, формацетильные и тиоформацетильные каркасы, метиленформацетильные и тиоформацетильные каркасы, алкенсодержащие каркасы, сульфатные каркасы, метилениминовые и метилпенгидразиновые каркасы, сульфонатные и сульфонамидные каркасы, амидные каркасы и другие каркасы, содержащие смешанные компоненты N, O, S и CH₂.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКі MUC5AC может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей, антисмысловая цепь агента для РНКі MUC5AC может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь могут независимо друг от друга содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКі MUC5AC может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи, антисмысловая цепь агента для РНКі MUC5AC может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь могут независимо друг от друга содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКі MUC5AC может содержать по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3 от 3'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна фосфоротиоатная межнуклеозидная связь находится на 5'-конце нуклеотидной последовательности смысловой цепи, а другая фосфоротиоатная связь находится на 3'-конце нуклеотидной последовательности смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи локализованы на 5'-конце смысловой цепи, и еще одна фосфоротиоатная связь локализована на 3'-конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь не содержит ни одной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи, но содержит одну, две или три фосфоротиоатные связи между концевыми нуклеотидами и на 5'-, и на 3'-концах и необязательно в ней присутствуют концевые кэпы из инвертированных абазических остатков. В некоторых

вариантах осуществления изобретения направляющий лиганд сцеплен со смысловой цепью через фосфоротиоатную связь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи присутствуют между нуклеотидами в положениях 1-3 от 5'-конца антисмысловой цепи и между нуклеотидами в положениях 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 или 24-26 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления изобретения три фосфоротиоатные межнуклеозидные связи локализованы между положениями 1-4 от 5'-конца антисмысловой цепи и четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи локализованы между положениями 20-21 от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит по меньшей мере три или четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в антисмысловой цепи.

Кэпирующие остатки или фрагменты

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь может включать один или несколько кэпирующих остатков или фрагментов, которые иногда в данной области обозначают как "кэп", "концевой кэп" или "кэпирующий остаток". В контексте настоящего описания "кэпирующий остаток" представляет собой соединение, не представляющее собой нуклеотид, или другой фрагмент, которое/который может быть включено/включен на один или несколько концов нуклеотидной последовательности РНКi-агента, представленного в настоящем описании. Кэпирующий остаток может в некоторых случаях придавать РНКi-агенту ценные свойства, такие, например, как защита от расщепления экзонуклеазами. В некоторых вариантах осуществления изобретения инвертированные абазические остатки (invAb) (которые в данной области обозначают также как "инвертированные абазические сайты") добавляют в качестве кэпирующих остатков (см. таблицу 12) (см., например, F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 31(11), 2003, сс. 2705-2716). Кэпирующие остатки хорошо известны в данной области и включают, например, инвертированные абазические остатки, а также углеродные цепи, такие как концевые C₃H₇- (пропильные), C₆H₁₃- (гексильные) или C₁₂H₂₅- (додецильные)

группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения копирующий остаток присутствует либо на 5'-конце, либо на 3'-конце, либо и на 5'-конце, и на 3'-конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5'-конец и/или 3'-конец смысловой цепи может включать более одного инвертированного абазического дезоксирибозного фрагмента в качестве копирующего остатка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько инвертированных абазических остатков (invAb) добавляют к 3'-концу смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько инвертированных абазических остатков (invAb) добавляют к 5'-концу смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько инвертированных абазических остатков или инвертированных абазических сайтов встраивают между направляющим лигандом и нуклеотидной последовательностью смысловой цепи РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения включение одного или нескольких инвертированных абазических остатков или инвертированных абазических сайтов вблизи конца или концов смысловой цепи РНКi-агента позволяет повышать активность или другие требуемые свойства РНКi-агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько инвертированных абазических остатков (invAb) добавляют к 5'-концу смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько инвертированных абазических остатков или инвертированных абазических сайтов можно встраивать между направляющим лигандом и нуклеотидной последовательностью смысловой цепи РНКi-агента. Инвертированные абазические остатки можно связывать через фосфатные, фосфоротиоатные (например, обозначены в настоящем описании как (invAb)s)) или другие межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения включение одного или нескольких инвертированных абазических остатков вблизи конца или концов смысловой цепи РНКi-агента позволяет повышать активность или другие требуемые свойства РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения инвертированный абазический (дезоксирибозный) остаток можно заменять на инвертированный остаток рибитола (абазическая рибоза). В некоторых вариантах осуществления изобретения 3'-конец

последовательности корового фрагмента антисмысловой цепи или 3'-конец последовательности антисмысловой цепи может включать инвертированный абазический остаток. Химические структуры инвертированных абазических дезоксирибозных остатков представлены ниже в таблице 12.

5 Агенты для РНКi MUC5AC

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, предназначены для нацеливания на специфические положения в гене MUC5AC (например, SEQ ID NO:1 (NM_001304359.2)). Как указано в настоящем описании, последовательность антисмысловой цепи предназначена для нацеливания на ген MUC5AC в заданном положении гена, когда 5'-концевая нуклеобаза аминокислотной цепи выровнена с положением, которое находится на 19 нуклеотидов в прямом направлении (по направлению к 3'-концу) от положения в гене при спаривании оснований с геном. Например, как проиллюстрировано в настоящем описании в таблицах 1 и 2, для последовательности антисмысловой цепи, предназначенной для нацеливания на ген MUC5AC в положении 3535, требуется, чтобы при спаривании оснований с геном 5'-концевая нуклеобаза антисмысловой цепи была выровнена с положением 3553 гена MUC5AC.

Как представлено в настоящем описании, для агента для РНКi MUC5AC не требуется, чтобы нуклеобаза в положении 1 (5' → 3') антисмысловой цепи была комплементарна гену, при условии, что имеет место по меньшей мере 85%-ная комплементарность (например, по меньшей мере 85-, 86-, 87-, 88-, 89-, 90-, 91-, 92-, 93-, 94-, 95-, 96-, 97-, 98-, 99- или 100%-ная комплементарность) антисмысловой цепи и гена вдоль последовательности корового фрагмента, состоящего по меньшей мере из 16 последовательных нуклеотидов. Например, для агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, предназначенного для нацеливания на положение 3535 гена MUC5AC, 5'-концевая нуклеобаза антисмысловой цепи агента для РНКi MUC5AC должна быть выравнена с положением 3553 гена; однако 5'-концевая нуклеобаза антисмысловой цепи может, но это не является обязательным, быть комплементарна положению 3553 гена MUC5AC, при условии, что имеет место по меньшей мере 85%-ная комплементарность (например, по меньшей мере 85-, 86-, 87-, 88-, 89-, 90-, 91-, 92-, 93-, 94-, 95-, 96-, 97-, 98-, 99- или 100%-ная

комплементарность) антисмысловой цепи и гена вдоль последовательности корового фрагмента, состоящего по меньшей мере из 16 последовательных нуклеотидов. Как продемонстрировано среди прочего в различных представленных в настоящем описании примерах, специфический сайт связывания гена антисмысловой цепью агента для РНКi MUC5AC (например, когда агент для РНКi MUC5AC предназначен для нацеливания на ген MUC5AC в положении 3535, положении 4993, положении 15051 или каком-либо другом положении) является важным фактором для уровня ингибирования, достигаемого при применении агента для РНКi MUC5AC (см. также Kamola и др. "The siRNA Non-seed Region and Its Target Sequences are Auxiliary Determinants of Off-Target Effects", PLOS Computational Biology, 11(12), фиг. 1, 2015).

В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, нацелены на ген MUC5AC в положениях или вблизи положений последовательности MUC5AC, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, включает последовательность корового фрагмента, которая полностью, практически или по меньшей мере частично комплементарна 19-мерной последовательности MUC5AC, представленной в таблице 1.

Таблица 1. 19-мерные последовательности-мишени мРНК MUC5AC (получены из транскрипта гена муцина 5AC *Homo sapiens*, олигомерного образующего слизь/гель (MUC5AC), GenBank NM_001304359.2 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID NO:	19-мерные последовательности-мишени MUC5AC (5' → 3')	Соответствующие положения последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена (указанное в настоящем описании)
2	GCUUCCACUACAAGACCUU	304-322	304
3	UGUGGAACCACGAUGACAG	610-628	610
4	GCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
5	CACAGACUGCACCAACUGC	1277-1295	1277
6	CAGUGCCUUCACUGUACUG	1445-1463	1445
7	AGUGCCUUCACUGUACUGC	1446-1464	1446
8	CAGCGAGACCUGCCUGAAG	1493-1511	1493
9	GGGAAGUGUCCUGAACCA	1567-1585	1567
10	AACGUCACCAUCUUCAGAC	1617-1635	1617
11	ACGUCACCAUCUUCAGACC	1618-1636	1618
12	UGUGGGAACUUCAACAGCA	1758-1776	1758
13	GGGAACUUCAACAGCAUCC	1761-1779	1761

SEQ ID NO:	19-мерные последовательности-мишени MUC5AC (5'→3')	Соответствующие положения последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена (указанное в настоящем описании)
14	UCCAGGCCGAUGACUUCG	1777-1795	1777
15	CUUCUUCAACACCUUCAAG	1832-1850	1832
16	UUCAACACCUUCAAGACCC	1836-1854	1836
17	ССААСАУСАГГААСАГСУУ	1867-1885	1867
18	САУСАГГААСАГСУУСГАГ	1871-1889	1871
19	АГУАУГСУСАГСАГУСГУГ	1921-1939	1921
20	АССУАСУАСУСГААСУСГА	2001-2019	2001
21	УАСУАСУСГААСУСГАУГУ	2004-2022	2004
22	АСАУСАССУСГАГУГУУСГУ	2230-2248	2230
23	САССУСГАГУГУУСГУСУУС	2234-2252	2234
24	УСГАСАУСАССУСГУУАСАГ	2536-2554	2536
25	АГАГСУАСАГСУУСААССГ	2797-2815	2797
26	АГГСАССАССУСГУССААГ	2915-2933	2915
27	СУСГУССААГГСАУСААГ	2924-2942	2924
28	УСГУССААГГСАУСААГА	2925-2943	2925
29	СУСААГГСАУСААГАУУ	2927-2945	2927
30	САСААГААГСАССАГСАУС	3090-3108	3090
31	АГАССАГСАУСУУСАУСАА	3097-3115	3097
32	АССАГСАУСУУСАУСААСС	3099-3117	3099
33	ССУСАГССССАГГУУСААГ	3116-3134	3116
34	УСГСААССУУСГАСГАСАУС	3155-3173	3155
35	САГААГСАГУСГАСАУСС	3321-3339	3321
36	САГССУСГСАУСААГАУУУ	3475-3493	3475
37	СССУСГУУСУСГСАСАУС	3530-3548	3530
38	ССУСГУУСУСГСАСАУС	3531-3549	3531
39	УСГУУСУСГСАСАУС	3533-3551	3533
40	СУГУУСУСГСАСАУСА	3534-3552	3534
41	УГУУСУСГСАСАУСААА	3535-3553	3535
42	УСУУСАУСАГСАСААГАУ	3694-3712	3694
43	СУУСАУСАГСАСААГАУС	3695-3713	3695
44	УУСАУСАГСАСААГАУС	3696-3714	3696
45	АСГУСАУСААССАСАСАС	3910-3928	3910
46	УСГУСАСААССАСАСАУСА	4443-4461	4443
47	УСАСАУСААССАСАСАСС	4446-4464	4446
48	СУСАУУСГСАСАСАААГА	4992-5010	4992
49	УСАУУУСГСАСАСАААГАА	4993-5011	4993
50	САССАУСУСГУСАСААСА	5020-5038	5020
51	АССАУСУСГУСАСААСАУ	5021-5039	5021
52	УСГУСАСААСАУСАГАУСС	5028-5046	5028
53	ГСАСААСАУСАГАУСС	5029-5047	5029
54	САУССГСАУССАГУСГУС	5042-5060	5042
55	АААГУСГУУСГАСГУС	5297-5315	5297
56	ГУСГУУСГАСГУСГУС	5300-5318	5300
57	ГГУУСГАСГУСГУС	5302-5320	5302
58	ААГСААССУСАСААСАА	5346-5364	5346
59	АГСААССУСАСААСААУ	5347-5365	5347
60	ААССУСАСААСААСАУСА	5350-5368	5350
61	АГАГГУСАСАУСАСААСА	5441-5459	5441
62	ГСАГГСАССУСААГАУС	5519-5537	5519
63	АГАУСГУССАСАСАУСА	5533-5551	5533

SEQ ID NO:	19-мерные последовательности-мишени MUC5AC (5'→3')	Соответствующие положения последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена (указанное в настоящем описании)
64	AUGUGCCUCAACUACGAGG	5535-5553	5535
65	ACCUCCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
66	AGGACAACCACUUUGGUGA	6798-6816	6798
67	CUCUGCUCCUACAACUAGC	6998-7016	6998
68	ACCUCUGCUUCUACAACUA	7980-7998	7980
69	AUAACCAGCACAACUUCUG	8448-8466	8448
70	ACCAGAACAACCUCUGCUC	8739-8757	8739
71	CUACAACCAGCACAACUUC	9310-9328	9310
72	UGGACCAAGUGGUUUGACA	9729-9747	9729
73	ACAACCAGCACAACUUCUG	10206-10224	10206
74	CAACCACUUUGGUGACAAG	11014-11032	11014
75	ACAACCAACACAACUUCUG	11361-11379	11361
76	CUCUGCUCCUACAACUAGC	12965-12983	12965
77	GAGAUCAUCUUCAACAACA	15051-15069	15051
78	AGAUCAUCUUCAACAACA	15052-15070	15052

Транскрипт гена муцина 5AC *Homo sapiens*, олигомерного образующего слизь/гель (MUC5AC), GenBank NM_001304359.2 (SEQ ID NO:1) (17448 оснований):

5 1 ctcagaggct gctgaggac agggcactct tccccgctt ccaacaatg agtgttgcc
61 ggaggaagct ggccctgctc tgggccttg ctctcctct ggctgcacc cggcatacag
121 gccatgccc ggtggctcc tccgaatcca gctacaagca ccaacctgcc ctctctcta
181 tcgcccgggg gccccagcggg gtcccctcc gtggggcgac tgtcttcca ctctgagga
241 ccatcctgt ggtacgacc tcaaccgg cgcacaacgg gcggtgtgc agcacctggg
10 301 gcagttcca ctacaagacc ttcgacggcg acgtcttcg ctccccggc ctctgcaact
361 acgtgttctc cgagcactgc ggtgccgct acgaggattt taacatccag ctacgccga
421 gccaggagtc agcggcccc acgtgagca ggtcctcat gaagggtgat ggcgtggtca
481 tccagctgac caaggctcc gtctgtgta acggccacc ggtctgctg ccttcagcc
541 agtctgggt cctcattcag cagagcagca gctacacaa ggtggaggcc aggtggggc
15 601 ttgtctcat gtggaaccac gatgacagcc tgctgctgga gctggacacc aaatacgcca
661 acaagactg tgggtctgt ggggactca acgggatgcc cgtggtcagc gagctctct
721 cccacaacac caagtgaca ccatggaat tcgggaacct gcagaagatg gacgaccca
781 cggaccagtg tcaggacct gtcctgaac cccgaggaa ctgtccact ggctttgga
841 tctgtgagga gctctgcac ggccagctgt tctctggctg cgtggccctg gtggacgtc
20 901 gcagctacct ggaggcttgc aggcaagacc tctgctctg tgaagacacc gacctgctca
961 gctgcgtctg ccacacctt gccgagtact cccggcagt caccatgca ggggggttgc
1021 cccaggactg gccgggcct gacttctcc cccagaagtg cccaacaac atgcagtacc

1081 acgagtgccg ctccccctgc gcagacacct gctccaacca ggagcactcc cggcctgtg
1141 aggaccactg tgtggccggc tgcttctgcc ctgaggggac ggtgcttgac gacatcgcc
1201 agaccggctg tgcctctgtg tcaaagtgtg cctgcgtcta caacggggct gcctatgccc
1261 caggggccac ctactccaca gactgcacca actgcacctg ctccggaggc cggtgaggct
5 1321 gccaggaggt tccatgcccg ggtacctgct ctgtgcttg aggtgcccac ttctcaact
1381 ttgacgggaa gcaatacacg gtgcacggcg actgcagcta tgtgctgacc aagccctgtg
1441 acagcagtgc cttactgta ctggctgagc tgcgcaggct cgggctgacg gacagcgaga
1501 cctgcctgaa gagcgtgaca ctgagcctgg atggggcgca gacggtggtg gtgatcaagg
1561 ccagtgggga agtgttctg aaccagatct acaccagct gccatctct gcagccaacg
10 1621 tcaccatctt cagacctca accttctca tcatgcccga gaccagcctg ggcctgcagc
1681 tgaacctgca gctggtgccc accatgcagc tgttcatgca gctggcgccc aagctccgtg
1741 ggacacctg cggctctgtt gggaaactca acagatcca ggccgatgac ttccggacc
1801 tcagtggggt ggtggaggcc accgctgcgg ctttctcaa cacctcaag acccaggccc
1861 cctgccccaa catcaggaac agcttcgagg acccctgctc tctgagcgtg gagaatgaga
15 1921 agtatgctca gactggtgc tgcagctga ccgatcccga cggcccctc ggccggtgcc
1981 atgctgccgt gaagccggga acctactact cgaactgcat gtttgacacc tgcaactgtg
2041 agcggagcga ggactgctg tgcgccgcg tgcctctca cgtgcacgcc tgtgccgcca
2101 agggcgtgca gctcggcggc tggagggacg gcgtctgac gaagcctatg accacttgc
2161 ccaagtcaat gacgtaccac taccatgta gcacctgcca gcccacctg cgtcctga
20 2221 gcgaggggga catcacctgc agtgttggt tcatccccgt ggatggctgc atctgtcca
2281 agggcacctt cctggacgac acgggcaagt gtgtgcaggc cagcaactgt cctgctacc
2341 acagaggctc catgatcccc aatggggagt cgggtcacga cagcgggct atctgcacct
2401 gcacacatgg gaagctgagc tgcacggag gccaaagccc cggcccagt tgtgctgcg
2461 ccatggtgtt cttgactgc cgaaatgcca cgcccgggga cacaggggct ggctgtcaga
25 2521 agagtgccca cacactggac atgacctgt acagccccca gtgtgtgct ggctgcgtg
2581 gccccgacgg gctggtggcg gacggcgagg gcggctgcat cactgcggag gactgcccct
2641 gcgtgcacaa tgaggccagc taccgggccc gccagacct cgggtgggc tgcaaacct
2701 gcacctgta cagcaggatg tggcggtgca cagatgacct ctgctggcc acctgcgcc
2761 tgtacgggga cggccactac ctaccttcg acggacagag ctacagctc aacggagact
30 2821 gcgagtacac gctggtgcag aacctgtg gcgggaaaga cagcaccag gactccttc
2881 gtgtgtcac cgagaacgct cctgcggca ccacaggac cacctgctcc aaggccatca
2941 agatttctt ggggggcttc gagctgaagc taagccatgg gaaggtggag gtgatcggga
3001 cggacgagag ccaggaggtg ccatacaca tccggcagat gggcatctac ctggtggtg

3061 acaccgacat tggcctggtg ctgctgtggg acaagaagac cagcatcttc atcaacctca
3121 gccccgagtt caagggcagg gtctgcggcc tgtgtgggaa ctfcgacgac atcgccgta
3181 atgactttgc cacgcggagc cggctgtgg tgggggacgt gctggagttt gggaacagct
3241 ggaagctctc ccctcctgc ccagatgccc tggcgcccaa ggaccctgc acggccaacc
5 3301 ccttcgcaa gtctgggcc cagaagcagt gcagcatcct ccaggcccc acctcgccg
3361 cctgccacgc acacgtggag cggccaggt actacgaggc ctgctgaac gacgcgtgcg
3421 cctgcgactc cgggggtgac tgcgagtgt tctgcacggc tgtggccgcc tacgccagg
3481 cctgcatga agtaggctg tgtgtgtcct ggcggacccc gagcatctgc cctctgtct
3541 gcgactacta caacccgaa ggccagtgcg agtggcacta ccagccctgc ggggtgcct
10 3601 gcctgcgac ctgccggaac ccccgaggag actgcctgcg ggacgtccgg ggcctggaag
3661 gctgctacc caagtgcca ccagaggctc ccatcttga tgaggacaag atgcagtgtg
3721 tggccacctg cccaaccccg cctctgccac cacggtgcca cgtccatggg aagtctacc
3781 ggccaggtgc agtggtgccc tggacaaga actgccagtc ctgctttgt acggagcgcg
3841 gcgtggagtg cacctacaaa gctgaggcct gtgtctgcac ctacaatgga cagcgttcc
15 3901 acccagggga cgtcatctac cacacgacgg atggcacggg tggctgcatc tccgccgct
3961 ggggggcaa cggcaccatt gagaggaggg tctaccctg cagccccacc acctctgccc
4021 cccaaccac cttctcttc tccacacccc cgttgtcgt gagtccacg cacacccca
4081 gcaatggccc aagcagcgcg cacacaggcc ctccgagcag cgcctggccc accacagcag
4141 gcacttctc caggacgagg ctgccacag cctctgcctc actgccgccc gtctgtgggg
20 4201 aaaagtgcct gtggtgcca tggatggatg tcagccgccc tggacggggc acggacagcg
4261 gtgacttca cacttgag aacctccgcg cccatgggta cggggtgtgc gaatcacca
4321 ggtcggtgga gtgccgagct gaggacgccc cggagtgcc gctccgagcc ctggggcagc
4381 gtgtgcagtg cagccggat gtggggctga cctgtcgtaa caggagcag gcacggggc
4441 tctgtacaa ctaccagatc agggctcagt gctgcacgcc cctaccctgc tccacctca
25 4501 gcagtccagc ccagaccact cctccaacta ctccaagac cactgaaacc cgggcctcag
4561 gctcctcagc tcccagcagc acacctggca ccgtgtctct ctctacagcc aggacgacac
4621 ctgccccagg taccgtacc tctgtcaaaa aaactttctc aactcccagc cctccgccag
4681 tggcggcaac atcaacatea tccatgtcga ccacggcccc ggggacctct gtggtctcca
4741 gcaagccac cccacggag cccagcat cctctgcct gcaggagctt tgcacctgga
30 4801 ccgagtggat cgatggcagc taccctgctc ctggaataaa tgggtggagat tttgacacat
4861 ttcaaaattt gagagacgaa ggatacacat tctgtgaaag tctcgaagc gtgcagtgcc
4921 gggcagagag ctccccaac acgccgctgg cagacctggg gcaggacgct atctgcagcc
4981 acacagaggg gctgatttgc ctgaacaaga accagctccc acctctctgc tacaactatg

5041 agatccgcat ccagtgttc gagacggtga acgtgtgcag agacatcacc agactgcca
5101 agaccgtcgc aacgacacgg ccgactccac atccaaccgg agctcagacc cagaccacct
5161 tcaccacaca catgcctcgc gctccacag agcaaccac ggcaacctcc aggggtgggc
5221 ccacagcaac cagcgtcaca cagggcaccc acaccacact agtcaccaga aactgtcate
5 5281 cccggtgcac ctggacaaag tggttgcagc tggacttccc gtcccccgga ccccatggtg
5341 gagacaagga aacctacaac aacatcatca ggagtgggga aaaaatctgc cgccgacctg
5401 aggagatcac caggctccag tgccgagcca agagccacc agaggtgagc atcgaacacc
5461 tgggccaggt ggtgcagtgc agccgggaag agggcctggt gtgccggaac caggaccagc
5521 agggacctt caagatgtgc ctcaactag aggtgcgtgt gctctgtgc gagacccca
10 5581 gaggctgcca catgacctc acacctggct ccacctctag cagtccagcc cagaccactc
5641 cttcaacaac ctcaagacc actgaaacc aggcctcagg ctctcagcc cccagcagca
5701 cacctggcac cgtgtctctc tctacagcca ggacgacacc tgccccaggt accgctacct
5761 ctgtcaaaaa aactttctca actcccagcc ctccgccagt gccggaaca tcaacatcat
5821 ccatgtgcac cacggccccg gggacctctg tggctccag caagcccacc cccacggagc
15 5881 ccagcacatc ctctgcctg caggagcttt gcacctggac cgagtggatt gatggcagct
5941 accctgctcc tggataaat ggtggagatt ttgacacatt tcaaaattg agagacgaag
6001 gatacacatt ctgtgaaagt cctcgaagcg tgcaagtccg ggcagagagc ttccccaa
6061 cgccgctggc agacctgggg caggacgtca tctgcagcca cacagagggg ctgatttgc
6121 tgaacaagaa ccagctcca cccatctgct acaactatga gatccgcatc cagtgttgcg
20 6181 agacggtgaa cgtgtgcaga gacatcacca gaccgcaaa gaccgtcga acgacacggc
6241 cgactccaca tcaaccgga gctcagacc agaccacct caccacacac atgcctcgg
6301 cctccacaga gcaaccacg gcaacctcca ggggtgggccc cacagcaacc agcgtcacac
6361 agggcacca caccacacca gtcaccagaa actgtcatcc ccggtgcacc tggacaacgt
6421 ggttcgacgt ggacttccc tccccggac cccatggtgg agacaaggaa acctacaaca
25 6481 acatcatcag gagtggggaa aaaatctgcc gccgacctga ggagatcacc aggtccagt
6541 gccgagcaa gagccacca gaggtgagca tcgaacacct gggccaggtg gtgcagtgca
6601 gccgggaaga gggcctggtg tgccggaacc aggaccagca gggaccttc aagatgtgcc
6661 tcaactacga ggtgcgtgtg ctctgtctgc agaccccaa aggtgcccc gtgacctca
6721 cacctgtgac agctcctagc acccctagt ggagagccac cagcccaact cagagcacct
30 6781 cctcttgca gaaatccagg acaaccactt tggtgacaac cagcacaacc tccactccac
6841 agaccgtac aacctatgcc catacaacca gcacaacctc tgctctaca gccagaaca
6901 cctctgctc tacaaccaga acaacctctg cctctccagc cagcacaacc tctggtctg
6961 gaaatactcc cagcctgtt cctaccacca gcacaatctc tgctctaca actagcataa

7021 cctctgcccc tacaaccagc acaacctctg ccctacaag cagcacaacc tctggtcctg
7081 gaactactcc cagccctggt cctaccacca gcataacctc tgcccctaca accagcacia
7141 cctctgctcc tacaaccagc acaacctctg cccgtacaag cagcacaacc tctgccaacta
7201 ccaccagcag aatctctggt cctgaaacta ctcccagccc tgttcttacc accagcacia
5 7261 cctctgcccac tacaaccagc acaacctcag ctctacaac cagcacaacc tctgccccta
7321 caagcagcac aacctccagt ccacagacca gcacaacctc ggctcttaca accagcacia
7381 cttctggtcc tggaactacc ccaagccctg ttcccacgac cagcacaacc tctgccccta
7441 caacaagaac aacttctgct cctaaaagca gcacaacctc tgccgctaca accagcacia
7501 cctctggtcc tgaactact cctagacctg ttcttaccac cagcacaacc tcttctcta
10 7561 caaccagcac aacctctgct cctacaacca gcacaacctc tgcttctaca accagcacia
7621 cctctggtgc tggaactact cccagccctg ttcccaccac cagcacaacc tctgtctcta
7681 caaccagcac aacctctgcc cctataagca gcacaacctc tgccactaca accagcacia
7741 cctctggtcc tggaactact cccagccctg ttcttaccac gagcacaacc tctgtctcta
7801 caaccagcac aacctctggt cctggaacta ctcccagtgc tgttcccacc accagcacia
15 7861 cctctgcacc tacaaccagc acaactctg ccctataag cagcacaacc tctgccaacta
7921 caaccagcag aatctctggt cctgaaacta ctcccagccc tgttcttacc gccagcacia
7981 cctctgcttc tacaactagc acaacctctg gtcttggaa tactcccage cctgttctta
8041 ccaccagcac aatctctggt cctaccacca gcacaacttc tgcttctaca accagcacia
8101 cctctgcttc tacaaccagc acaacctctg gtcttggaa tactcccage cctgttccca
20 8161 ccaccagcac aacctctgct cccacaacaa gcacaacctc tgcccctaca accagcacia
8221 tctcgcccc acaaccagc acaacctctg cactacaac cagcagacc tctgtctcta
8281 caccagaag aacctcagcc cctacaacca gcacaatctc tgcttctacc accagcacia
8341 cctctgcgac tacaaccagc acaacctctg ctactacaac cagcacaact tctgccccta
8401 caaccagcac aactttgtct cctacaacca gcacaacctc tactactata accagcacia
25 8461 cttctgcccc tataagcagc acaacttcca caccacagac cagcacaact tgggtctcta
8521 caaccagcac aacttctggt cctggaacta ctcaagccc tgttcccacc accagcacia
8581 cctctgcccc tacaaccagc acaacctctg ccctacaac cagaacaacc tctgtcccta
8641 caagcagcac aacctccact gctacaacca gcacaacctc tgcccctgga actactccca
8701 gccctgttc caccaccagt acaacctctg ctctacaac cagaacaacc tctgtctcta
30 8761 caaccagcac aacctctgcc cctacaacca gcacaacctc tgcccctaca agcagcacia
8821 cctcagctac tacaaccagc acaatctctg ttctacaac cagcacaact tctgttctg
8881 gaactactcc cagccctggt cctaccacca gcacaatctc tgttcttacc accagcacia
8941 cttctgcttc tacaaccagc acaacctctg gtcttggaa tactcccage cctgttccca

9001 ccaccagcac aacctctgct cccacaacaa gcacaacctc tgcccctaca accagcacia
9061 tctcggcccc aacaaccagc acacctctg cccctacaac cagcacaacc ttactccta
9121 caaccagcac aacctctgcc cctacaacca gcacaacctc taccctaca agcagcacia
9181 cctcctctcc acagaccagc acaacctcgg cttctaccac cagcataact tctggctctg
5 9241 gaactacccc aagccctggt cccaccacca gcacaacctc tgctcctaca accagcacia
9301 cctctgccgc tacaaccagc acaatctcgg cccaacaac cagcacaacg tctgctccta
9361 caaccagcac aacctctgcc tctacagcca gcaaacctc tggctctgga actactcca
9421 gccctattcc taccaccagc acaacctctc ctctacaac cagcacaact tctgcctcta
9481 cagccagcaa aacctctggt cctggaacca ctcccagccc tgttcccacc accagcacia
10 9541 tctttgctcc tagaaccagc accattctg cctctacaac cagcacaacc cctggctctg
9601 gaaccactcc cagccccgtt cccaccacca gcacagctc tgttcaaag accagcacia
9661 gccatgttcc catatccaag acaaccact cccaaccagt caccagagac tgcactctcc
9721 ggtgcacctg gaccaagtgg ttgacatag acttccatc cctggaccc cagggcgggg
9781 acaaggaaac ctacaacaac atcatcagga gtggggaaaa aatctgccgc cgacctgagg
15 9841 agatcaccag gctccagtgc cgagccgaga gccaccgga ggtgagcatt gaacacctgg
9901 gccaggtggt gcagtgcagc cgtgaagagg gcctggtgtg ccggaaccag gaccagcagg
9961 gaccttcaa gatgtgctc aactacgagg tgcgtgtgct ctgctgcgag acccctaaag
10021 gttgccccgt gacctccaca cctgtgacag ctctagcac cctagtggg agagccacca
10081 gccaactca gagcacttcc tctggcaga aatccaggac aacctttg gtgacaacca
20 10141 gcacaacctc cactccacag accagcacia cctctgctcc tacaaccagc acaacctctg
10201 ctcccacaac cagcacaact tctgcccta caaccagcac aacctccact ccacagacca
10261 gcatatcctc tgcccctaca agcagcacia cctcgctcc tacaagcagc acaatctctg
10321 ctctacaac cagcataatc tctgcccta caaccagcac aacctctcc cctacaacca
10381 gcacaacctc tgctactaca accagcacia cctctgcccc tacaagcagc acaacctcca
25 10441 ctccacagac cagcaaaccc tcagctgcta caagcagcac aacctccggt tctggaacta
10501 ctcccagccc tgttaccacc accagcagc cctctgttcc aaagaccagc acaagccatg
10561 tttctgtatc caagacaacc cactccaac cagtcaccag agactgtcat cccgggtgca
10621 cctggaccaa atggtttgat gtggacttcc catcccctgg accccacggt ggggacaagg
10681 aaacctcaa caatcatc aggagtgggg aaaaaatctg ccgccgacct gaggagatca
30 10741 ccaggctcca gtgccgagcc aagagccacc cggaggtgag catcgaacac ctgggccagg
10801 tgggtcagtg cagccgcgaa gagggcctgg tgtgccgga ccaggaccag cagggacct
10861 tcaagatgtg cctcaactac gaggtgctg tctttgctg cgagacccc aaaggctgcc
10921 ccgtgacctc cacatctgtg acagctccta gacccctag tgggagagcc accagcccaa

10981 ctcagagcac ctctcttgg cagaaatcca ggacaaccac ttggtgaca agcagcataa
11041 cctccactac acagaccagc acaacctctg cccctacaac tagcacaacc cctgttcta
11101 taccagcac aacctctgcc ccaacaacca gcacaacctc tgctcccaca acgagcacia
11161 ettetgcccc tacaaccagc acaacctcca ctccacagac caccacatcc tetgccccta
5 11221 caagcagcac aaccteggct cctaccacca gcacaatctc tgcccctaca accagcacia
11281 tctetgcccc tacaaccagc acaacctctg ctcccacagc cagcacaacg tcagctcta
11341 cgagcacttc ctggctcct acaaccaaca caacctctgc cctacaact agcactacct
11401 ctgctcccat aaccagcaca atctctgccc ctacaaccag cacaacctcc actccacaga
11461 ccagcacaat ctctcccct acaaccagca caacctccac tccgcagacc agcacaacct
10 11521 ettcccctac aactagcaca acctcagctc ctacaaccag cacaacttct gccctacaa
11581 ccagcacaac ctccactcca cagaccagca tctctctgc cctacaage agcacaacct
11641 ctgctcttac agccagcaca atctctgccc ctacaaccag cacaacctct ttccatacaa
11701 ccagcacaac ctctcccct acaagcagca caagctccac tccacagacc agcaaacct
11761 cagctgctac aagcagcaca acctccggtt ctggaactac tcccagcccc gtcccacca
15 11821 ccagcacagc ctctgttca aagaccagca caagccatgt ttctgtatcc aagacaacc
11881 actccaacc agtcaccaga gactgtcctc cccggtgac ctggaccaag tggttgacg
11941 tggactttcc atcccctgga cccacggtg gggacaagga aacctacaac aacatcatca
12001 ggagtgggga aaaaatctgc cgccgacctg aggagatcac caggctccag tgccgagccg
12061 agagccacc ggaggtgagc atcgaacacc tgggccaggt ggtgcagtgc
20 agccgggaag
12121 agggcctggt gtgccggaac caggaccagc agggaccctt caagatgtgc ctcaactag
12181 aggtgcgtgt gctctgctgc gagaccccca aaggctgccc cgtgacctcc acacctgtga
12241 cagctcctag caccctagt gggagagcca ccagcccaac tcagagcact tctcttggc
12301 agaaatccag gacaaccact ttggtgacaa ccagcacaac ctccactcca cagaccagca
25 12361 caacctctgc cctacaacc agcacaatcc ctgcttctac acccagcaca acctctgccc
12421 ctacaaccag cacaacctct gccctacaa ccagcacgac ctcagctctc acacacagaa
12481 cgacttctgg tctacaacc agcacaacct tggctctac aaccagcaca acctctgctc
12541 caacaaccag cacaaactct gctctacaa ccagcacaat ctctgctctc acaaccagca
12601 caatctctgc cctacaacc agcacaatct ctcccctac aagcagcaca acctccactc
30 12661 cacagaccag caaacctca gctgctacaa gcagcacaac ctccggttct ggaactactc
12721 caagccctgt tcccaccacc agcacaacct ctgcctctac aaccagcaca acttctgctc
12781 ctacaaccag cacaacctct ggtctggaa ctactccaag cctgttccc agcaccagta
12841 caacctctgc tgctacaacc agcacaacct ctgctctac aaccagaaca acatctgctc

12901 ctacaagcag catgacctet ggtcctggaa ctactcccag cctgttccc accaccagca
12961 caacctctgc tctacaact agcacaacct ctggtcctgg aactactccc agccctgttc
13021 ccaccaccag cacaacctet gctcctataa ccagcacaac ctctggctct ggaagtactc
13081 ccagecctgt tcccaccacc agcacaacct ctgctcctac aaccagcaca acctctgcct
5 13141 ctacagccag cacaacctet ggtcctggaa ctactcccag cctgttccc accaccagca
13201 caacctctgc tctacaacc agaacaacct ctgctcctac agccagcaca acctctggtc
13261 ctggaagtac tcccagccct gttcccacca ccagcacaac ctctgctct acaaccagaa
13321 caaccctctgc ctctacagcc agcacaacct ctggtcctgg aactactccc agccctgttc
13381 ccaccacaag cacaacctet gttctacaa ccagcacaat ctctctccc acaaccagca
10 13441 caacctctgc tctataacc agcatgacct ctggtcctgg aactactccc agccctgttc
13501 ccaccaccag cacaacctet gctctacaa ccagcacaac ctctgctct acagccagca
13561 caacctctgg tctggaact actcccagcc ctgttcccac caccagcaca acctctgctc
13621 ctacaaccag cacaacctet gctctacag ccagcacaac ctctggctct ggaacttctc
13681 tcagccctgt tcccaccacg agcacaacct ctgctcctac aactagcaca acctctggtc
15 13741 ctggaactac tcccagccct gttcccacca ccagcacaac ctctgctct acaaccagca
13801 cgacctctgg tctggaact actcccagcc cgttcccac caccagcaca accctgttt
13861 caaagaccag cacaagccat ctttctgtat ccaagacaac ccactccaa ccagtcacca
13921 gtgactgtca tctctgtgc gcttgacaa agtggttcga cgtggacttc ccatccctg
13981 gacccacgg cggggacaag gaaacctaca acaacatcat caggagtggg gaaaaaatct
20 14041 gccgccgacc tgaggagatc accaggctcc agtgccgagc cgagagccac ccggaggtga
14101 acattgaaca cctgggtcag gtggtgcagt gcagccgtga agagggcctg gtgtgccgga
14161 accaggacca gcagggacce ttcaagatgt gctcaacta cgaggtgcgc gtgctctgct
14221 gcgagacccc cagaggctgc ccggtgacct ctgtgacccc atatgggact tctctacca
14281 atgctctgta tcttccctg tctacttcca tggatccgc ctccgtggca tccacctctg
25 14341 tggcatccag ctctgtggca tccagctctg tggcttactc cacccaaacc tgcttctgca
14401 acgtggctga ccggtctac cctgcaggat ccacatata ccgccacaga gacctcgtg
14461 gccattgcta ttatgccctg ttagccagg actgccaagt ggtcagaggg gttgacagt
14521 actgtccgtc caccacgtg cctctgccc cagccacgtc ccttcaata tccacctccg
14581 agcccgtcac tgagctggga tgcccaaatg cggttcccc cagaaagaaa ggtgagacct
30 14641 gggccacacc caactgctcc gaggccacct gtgagggcaa caacgtcctc tccctgcgcc
14701 cgcgcacgtg cccgagggtg gagaagccca cttgtgcaa cggctacccg gctgtgaagg
14761 tggctgacca agatggctgc tgccatcact accagtgcc a gtgtgtgtgc agcggctggg
14821 gtgaccccca ctacatcacc ttcgacggca cctactacac cttctggac aactgcagt

14881 acgtgctggt gcagcagatt gtgccctgt atggccactt ccgcgtgctc gtcgacaact
14941 acttctgcgg tgcggaggac gggctctcct gcccagggtc catcatcctg gactaccacc
15001 aggaccgct ggtgctgacc cgcaagccag tccacggggt gatgacaaac gagatcatct
15061 tcaacaaca ggtggtcagc cccggcttcc ggaaaaacgg catcgtggtc tcgcgcatcg
5 15121 gcgtcaagat gtacgcgacc atcccggagc tgggagtcca ggcatgttc tccggcctca
15181 tcttctcctt ggaggtgccc ttacagcaagt ttgccaacaa caccgagggc cagtgcggca
15241 cttgcaccaa cgacaggaag gatgagtgcc gcacgcctag ggggacgggtg gtcgcttct
15301 gctccgagat gtccggcctc tggaacgtga gcataccga ccagccagcc tgccaccggc
15361 ctcaccgac gccaccacg gtcgggccc ccacagttgg gtctaccacg gtcgggccc
10 15421 ccacagttgg gtctaccacg gtcgggccc ccacaccgcc tgctcctgctc ctgcatcac
15481 ccatctgcca gctgattctg agcaaggctt ttgagccgtg ccactctgtg atccccccac
15541 tgctgttcta tgagggtgctc gtctttgacc ggtgccacat gacggacctg gatgtggtgt
15601 gctccagcct ggagctgtac gcggcactct gtgcgtcca cgacatctgc atcgattgga
15661 gaggccggac cggccacatg tgcccattca cctgcccagc cgacaagggtg taccagcct
15 15721 gcggcccag caaccctcc tactgctacg ggaatgacag cgcagcctc ggggctctgc
15781 cggaggccgg ccccatcacc gaaggctgct tctgtccgga gggcatgacc ctcttcagca
15841 ccagtgccc agtctgcgtg cccacgggct gcccagggtg tctggggccc caggagagc
15901 cggatgaagg gggccacacc gtcggcatgg actgccagga gtgcactgtg gaggcggcca
15961 cgtggacgct gacctgccga ccaagctct gcccgtgcc cctgcctgc ccctgccc
20 16021 gcttcgtgcc tgtgctgca gcccacagg cgggccagtg ctgccccag tacagctgcg
16081 cctgcaacac cagccgctgc cccgcgccc tgggctgtcc tgaggggccc cgcgcatcc
16141 cgacctacca ggagggggcc tgctgcccag tcaaaactg cagctggaca gtgtgcagca
16201 tcaacgggac cctgtaccag cccggcgccg tggctctc cagcctgtgc gaaacctgca
16261 ggtgtgagct gccgggtggc ccccatcgg acgcgtttgt ggtcagctgt gagaccaga
25 16321 tctgcaacac aactgccct gtgggcttcg agtaccagga gcagagcggg cagtgtgtg
16381 gcacctgtgt gcaggtgcc tgtgtacca acaccagca gagccccgcc cactctct
16441 accccggcga gacctgtca gacgcaggga accactgtgt gaccaccag tgtgagaagc
16501 accaggatgg gctcgtggtg gtcaccacga agaaggcgtg cccccgctc agctgttct
16561 tggacgaggc ccgcatgac aaggacggct gctgccgctt ctgcccgcg cccccccc
30 16621 cgtaccagaa ccagtcgacc tgtgctgtgt accataggag cctgatcctc cagcagcagg
16681 gctgcagctc ctcggagccc gtgcgctgg ctactgccg ggggaactgt ggggacagct
16741 cttccatgta ctcgctcag ggcaaacagg tggagcacag gtccagctgc tgccaggagc
16801 tgcggacctc gctgaggaat gtgacctgc actgcaccga cggctccagc cgggcttca

16861 gctacaccga ggtggaagag tgcggctgca tgggccggcg gtgccctgcg ccgggcgaca
16921 cccagcactc ggaggaggcg gaacccgagc ccagccagga ggcagagagt
gggagctggg
16981 agagaggcgt cccagtgtcc cccatgcact gaccagcact gccgccctcc tgacctcaa
5 17041 ggagaacctc ccatatgtcc tctgagctcg gcttccaagg ccagtggaac ttgtgccct
17101 gtccaggcgg ctgcagcttt gaacacactg tccacgcccg ctttctgtg gagggtgtgg
17161 gctatgggtc acctgctgcc tggaggagg gcccttacc accccgctg cagccacctc
17221 tcaggaccag ccccggggct ggccgagctc ctctggccat gcatccagcc tgctgttctg
17281 gggacgtgag catcacctga ggtctcagg aatgacgctt ggacatggtg atcagctgcc
10 17341 tgggtggctgc aggaggaaga acctcactcc tacctcagcc ctgagcctgc gctcccctcc
17401 tcagtacacg gccaatctgt tgcataaata cacttgagca ttttgcaa

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi
MUC5AC включает антисмысловую цепь, в которой в положении 19
15 антисмысловой цепи (5'→3') может образовываться пара оснований с
положением 1 19-мерной последовательности-мишени, представленной в
таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для
MUC5AC включает антисмысловую цепь, в которой в положении 1
антисмысловой цепи (5'→3') может образовываться пара оснований с
20 положением 19 19-мерной последовательности-мишени, представленной в
таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для MUC5AC
включает антисмысловую цепь, в которой в положении 2 антисмысловой цепи
(5'→3') может образовываться пара оснований с положением 18 19-мерной
25 последовательности-мишени, представленной в таблице 1. В некоторых
вариантах осуществления изобретения агент для MUC5AC включает
антисмысловую цепь, в которой в положениях 2-18 антисмысловой цепи (5'→3')
могут образовываться пары оснований с каждым из соответствующих
комплементарных оснований, локализованных в положениях 18 -2 19-мерной
30 последовательности-мишени, представленной в таблице 1.

Для каждого РНКi-агента, представленного в настоящем описании,
нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец)
может быть полностью комплементарен гену MUC5AC или может не быть

комплементарен гену MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец) представляет собой U, A или dT. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец) образует пару оснований A:U или U:A со смысловой цепью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 2-18 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 1-17, 1-18 или 2-18 любой из последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит (I) антисмысловую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 1-18, 1-19 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2 или таблице 3, и (II) смысловую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 2-19, 1-19, 1-18 или 2-18 любой из последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC включает коровые 19-мерные нуклеотидные последовательности, представленные ниже в таблице 2.

Таблица 2. Последовательности оснований коровых фрагментов антисмысловых цепей и смысловых цепей агентов для РНКi MUC5AC (N= любая нуклеобаза; I = инозин (гипоксантиновая нуклеобаза))

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
79	UUGUAGUAGUCGCAGAACA	568	UGUUCUGCGACUACUACAA	3535-3553	3535
80	NUGUAGUAGUCGCAGAACA	569	UGUUCUGCGACUACUACAN	3535-3553	3535
81	UUGUAGUAGUCGCAGAACN	570	NGUUCUGCGACUACUACAA	3535-3553	3535
82	NUGUAGUAGUCGCAGAACN	571	NGUUCUGCGACUACUACAN	3535-3553	3535
83	UUCUUGUUCAGGCAAAUCA	572	UGAUUUGCCUGAACAAGAA	4993-5011	4993
84	NUCUUGUUCAGGCAAAUCA	573	UGAUUUGCCUGAACAAGAN	4993-5011	4993
85	UUCUUGUUCAGGCAAAUCN	574	NGAUUUGCCUGAACAAGAA	4993-5011	4993
86	NUCUUGUUCAGGCAAAUCN	575	NGAUUUGCCUGAACAAGAN	4993-5011	4993
87	CUUGAUGGCCUUGGAGCAG	576	CUGCUCCAAGGCCAUCAAG	2924-2942	2924
88	UUUGAUGGCCUUGGAGCAG	577	CUGCUCCAAGGCCAUCAAA	2924-2942	2924
89	NUUGAUGGCCUUGGAGCAG	578	CUGCUCCAAGGCCAUCAAN	2924-2942	2924
90	UUUGAUGGCCUUGGAGCAN	579	NUGCUCCAAGGCCAUCAAA	2924-2942	2924
91	NUUGAUGGCCUUGGAGCAN	580	NUGCUCCAAGGCCAUCAAN	2924-2942	2924
92	AAUCUUGAUGGCCUUGGAG	581	CUCCAAGGCCAUCAGAUU	2927-2945	2927
93	AAUCUUGAUGGCCUUGGAN	582	NUCCAAGGCCAUCAGAUU	2927-2945	2927
94	UAUCUUGAUGGCCUUGGAG	583	CUCCAAGGCCAUCAGAUA	2927-2945	2927
95	UAUCUUGAUGGCCUUGGAN	584	NUCCAAGGCCAUCAGAUA	2927-2945	2927

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
96	NAUCUUGAUGGCCUUGGAG	585	CUCCAAGGCCAUCAGAUN	2927-2945	2927
97	NAUCUUGAUGGCCUUGGAN	586	NUCCAAGGCCAUCAGAUN	2927-2945	2927
98	CUUGAACUCGGGGCUGAGG	587	CCUCAGCCCCGAGUUCAAG	3116-3134	3116
99	UUUGAACUCGGGGCUGAGG	588	CCUCAGCCCCGAGUUCAAA	3116-3134	3116
100	NUUGAACUCGGGGCUGAGG	589	CCUCAGCCCCGAGUUCAAN	3116-3134	3116
101	UUUGAACUCGGGGCUGAGN	590	NCUCAGCCCCGAGUUCAAA	3116-3134	3116
102	NUUGAACUCGGGGCUGAGN	591	NCUCAGCCCCGAGUUCAAN	3116-3134	3116
103	GGAUGCUGCACUGCUCUCUG	592	CAGAAGCAGUGCAGCAUCC	3321-3339	3321
104	UGAUGCUGCACUGCUCUCUG	593	CAGAAGCAGUGCAGCAUCA	3321-3339	3321
105	NGAUGCUGCACUGCUCUCUG	594	CAGAAGCAGUGCAGCAUCN	3321-3339	3321
106	UGAUGCUGCACUGCUCUCUN	595	NAGAAGCAGUGCAGCAUCA	3321-3339	3321
107	NGAUGCUGCACUGCUCUCUN	596	NAGAAGCAGUGCAGCAUCN	3321-3339	3321
108	UGAUGCUGCACUGCUCUCUG	597	CAGAAGCAGUGCAICAUCA	3321-3339	3321
109	UGAUGCUGCACUGCUCUCUN	598	NAGAAGCAGUGCAICAUCA	3321-3339	3321
110	NGAUGCUGCACUGCUCUCUG	599	CAGAAGCAGUGCAICAUCN	3321-3339	3321
111	NGAUGCUGCACUGCUCUCUN	600	NAGAAGCAGUGCAICAUCN	3321-3339	3321
112	GUAGUCGCAGAACAGAGGG	601	CCCUCUGUUCUGCGACUAC	3530-3548	3530
113	UUAGUCGCAGAACAGAGGG	602	CCCUCUGUUCUGCGACUAA	3530-3548	3530
114	UUAGUCGCAGAACAGAGGN	603	NCCUCUGUUCUGCGACUAA	3530-3548	3530

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
115	NUAGUCGCAGAACAGAGGG	604	CCCUCUGUUCUGCGACUAN	3530-3548	3530
116	NUAGUCGCAGAACAGAGGN	605	NCCUCUGUUCUGCGACUAN	3530-3548	3530
117	UUAGUCGCAGAACAGAGGG	606	CCCUCUGUUCUGCIACUAA	3530-3548	3530
118	UUAGUCGCAGAACAGAGGN	607	NCCUCUGUUCUGCIACUAA	3530-3548	3530
119	NUAGUCGCAGAACAGAGGG	608	CCCUCUGUUCUGCIACUAN	3530-3548	3530
120	NUAGUCGCAGAACAGAGGN	609	NCCUCUGUUCUGCIACUAN	3530-3548	3530
121	AGUAGUCGCAGAACAGAGG	610	CCUCUGUUCUGCGACUACU	3531-3549	3531
122	AGUAGUCGCAGAACAGAGN	611	NCUCUGUUCUGCGACUACU	3531-3549	3531
123	UGUAGUCGCAGAACAGAGG	612	CCUCUGUUCUGCGACUACA	3531-3549	3531
124	UGUAGUCGCAGAACAGAGN	613	NCUCUGUUCUGCGACUACA	3531-3549	3531
125	NGUAGUCGCAGAACAGAGG	614	CCUCUGUUCUGCGACUACN	3531-3549	3531
126	NGUAGUCGCAGAACAGAGN	615	NCUCUGUUCUGCGACUACN	3531-3549	3531
127	AGUAGUCGCAGAACAGAGG	616	CCUCUGUUCUICGACUACU	3531-3549	3531
128	AGUAGUCGCAGAACAGAGN	617	NCUCUGUUCUICGACUACU	3531-3549	3531
129	UGUAGUCGCAGAACAGAGG	618	CCUCUGUUCUICGACUACA	3531-3549	3531
130	UGUAGUCGCAGAACAGAGN	619	NCUCUGUUCUICGACUACA	3531-3549	3531
131	NGUAGUCGCAGAACAGAGG	620	CCUCUGUUCUICGACUACN	3531-3549	3531
132	NGUAGUCGCAGAACAGAGN	621	NCUCUGUUCUICGACUACN	3531-3549	3531
133	GUAGUAGUCGCAGAACAGA	622	UCUGUUCUGCGACUACUAC	3533-3551	3533

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
134	UUAGUAGUCGCAGAACAGA	623	UCUGUUCUGCGACUACUAA	3533-3551	3533
135	NUAGUAGUCGCAGAACAGA	624	UCUGUUCUGCGACUACUAN	3533-3551	3533
136	NUAGUAGUCGCAGAACAGN	625	NCUGUUCUGCGACUACUAN	3533-3551	3533
137	UGUAGUAGUCGCAGAACAG	626	CUGUUCUGCGACUACUACA	3534-3552	3534
138	NGUAGUAGUCGCAGAACAG	627	CUGUUCUGCGACUACUACN	3534-3552	3534
139	NGUAGUAGUCGCAGAACAN	628	NUGUUCUGCGACUACUACN	3534-3552	3534
140	AUAGUUGUAGCAGAUGGGU	629	ACCCAUCUGCUACAACUAAU	5021-5039	5021
141	AUAGUUGUAGCAGAUGGGN	630	NCCCAUCUGCUACAACUAAU	5021-5039	5021
142	UUAGUUGUAGCAGAUGGGU	631	ACCCAUCUGCUACAACUAA	5021-5039	5021
143	UUAGUUGUAGCAGAUGGGN	632	NCCCAUCUGCUACAACUAA	5021-5039	5021
144	NUAGUUGUAGCAGAUGGGU	633	ACCCAUCUGCUACAACUAN	5021-5039	5021
145	NUAGUUGUAGCAGAUGGGN	634	NCCCAUCUGCUACAACUAN	5021-5039	5021
146	GUCCACGUCGAACCACUUU	635	AAAGUGGUUCGACGUGGAC	5297-5315	5297
147	UUCCACGUCGAACCACUUU	636	AAAGUGGUUCGACGUGGAA	5297-5315	5297
148	UUCCACGUCGAACCACUUN	637	NAAGUGGUUCGACGUGGAA	5297-5315	5297
149	NUCCACGUCGAACCACUUU	638	AAAGUGGUUCGACGUGGAN	5297-5315	5297
150	NUCCACGUCGAACCACUUN	639	NAAGUGGUUCGACGUGGAN	5297-5315	5297
151	UUCCACGUCGAACCACUUU	640	AAAGUGGUUCGACIUGGAA	5297-5315	5297
152	UUCCACGUCGAACCACUUN	641	NAAGUGGUUCGACIUGGAA	5297-5315	5297

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
153	NUCCACGUCGAACCACUUU	642	AAAGUGGUUCGACIUGGAN	5297-5315	5297
154	NUCCACGUCGAACCACUUN	643	NAAGUGGUUCGACIUGGAN	5297-5315	5297
155	GAAGUCCACGUCGAACCAC	644	GUGGUUCGACGUGGACUUC	5300-5318	5300
156	UAAGUCCACGUCGAACCAC	645	GUGGUUCGACGUGGACUUA	5300-5318	5300
157	UAAGUCCACGUCGAACCAN	646	NUGGUUCGACGUGGACUUA	5300-5318	5300
158	NAAGUCCACGUCGAACCAC	647	GUGGUUCGACGUGGACUUN	5300-5318	5300
159	NAAGUCCACGUCGAACCAN	648	NUGGUUCGACGUGGACUUN	5300-5318	5300
160	UAAGUCCACGUCGAACCAC	649	GUGGUUCGACGUGIACUUA	5300-5318	5300
161	UAAGUCCACGUCGAACCAN	650	NUGGUUCGACGUGIACUUA	5300-5318	5300
162	NAAGUCCACGUCGAACCAC	651	GUGGUUCGACGUGIACUUN	5300-5318	5300
163	NAAGUCCACGUCGAACCAN	652	NUGGUUCGACGUGIACUUN	5300-5318	5300
164	GGGAAGUCCACGUCGAACC	653	GGUUCGACGUGGACUUCCC	5302-5320	5302
165	UGGAAGUCCACGUCGAACC	654	GGUUCGACGUGGACUUCCA	5302-5320	5302
166	UGGAAGUCCACGUCGAACN	655	NGUUCGACGUGGACUUCCA	5302-5320	5302
167	NGGAAGUCCACGUCGAACC	656	GGUUCGACGUGGACUUCCN	5302-5320	5302
168	NGGAAGUCCACGUCGAACN	657	NGUUCGACGUGGACUUCCN	5302-5320	5302
169	UGGAAGUCCACGUCGAACC	658	GGUUCGACGUGIACUUCCA	5302-5320	5302
170	UGGAAGUCCACGUCGAACN	659	NGUUCGACGUGIACUUCCA	5302-5320	5302
171	NGGAAGUCCACGUCGAACC	660	GGUUCGACGUGIACUUCCN	5302-5320	5302

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
172	NGGAAGUCCACGUCGAACN	661	NGUUCGACGUGIACUCCN	5302-5320	5302
173	AGAUGCUGGUCUUCUUGUC	662	GACAAGAAGACCAGCAUCU	3090-3108	3090
174	AGAUGCUGGUCUUCUUGUN	663	NACAAGAAGACCAGCAUCU	3090-3108	3090
175	UGAUGCUGGUCUUCUUGUC	664	GACAAGAAGACCAGCAUCA	3090-3108	3090
176	UGAUGCUGGUCUUCUUGUN	665	NACAAGAAGACCAGCAUCA	3090-3108	3090
177	NGAUGCUGGUCUUCUUGUC	666	GACAAGAAGACCAGCAUCN	3090-3108	3090
178	NGAUGCUGGUCUUCUUGUN	667	NACAAGAAGACCAGCAUCN	3090-3108	3090
179	AGAUGCUGGUCUUCUUGUC	668	GACAAGAAGACCAICAUCU	3090-3108	3090
180	AGAUGCUGGUCUUCUUGUN	669	NACAAGAAGACCAICAUCU	3090-3108	3090
181	UGAUGCUGGUCUUCUUGUC	670	GACAAGAAGACCAICAUCA	3090-3108	3090
182	UGAUGCUGGUCUUCUUGUN	671	NACAAGAAGACCAICAUCA	3090-3108	3090
183	NGAUGCUGGUCUUCUUGUC	672	GACAAGAAGACCAICAUCN	3090-3108	3090
184	NGAUGCUGGUCUUCUUGUN	673	NACAAGAAGACCAICAUCN	3090-3108	3090
185	GGUUGAUGAAGAUGCUGGU	674	ACCAGCAUCUUCAUCAACC	3099-3117	3099
186	UGUUGAUGAAGAUGCUGGN	675	NCCAGCAUCUUCAUCAACC	3099-3117	3099
187	NGUUGAUGAAGAUGCUGGU	676	ACCAGCAUCUUCAUCAACN	3099-3117	3099
188	NGUUGAUGAAGAUGCUGGN	677	NCCAGCAUCUUCAUCAACN	3099-3117	3099
189	AUGUUGUUGUAGGUUCCU	678	AGGAAACCUACAACAACAU	5347-5365	5347
190	AUGUUGUUGUAGGUUCCN	679	NGGAAACCUACAACAACAU	5347-5365	5347

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
191	UUGUUGUUGUAGGUUCCU	680	AGGAAACCUACAACAACA	5347-5365	5347
192	UUGUUGUUGUAGGUUCCN	681	NGGAAACCUACAACAACA	5347-5365	5347
193	NUGUUGUUGUAGGUUCCN	682	NGGAAACCUACAACAACAN	5347-5365	5347
194	AUGAUGUUGUUGUAGGUUU	683	AAACCUACAACAACAUCAU	5350-5368	5350
195	AUGAUGUUGUUGUAGGUUN	684	NAACCUACAACAACAUCAU	5350-5368	5350
196	UUGAUGUUGUUGUAGGUUU	685	AAACCUACAACAACAUCA	5350-5368	5350
197	UUGAUGUUGUUGUAGGUUN	686	NAACCUACAACAACAUCA	5350-5368	5350
198	NUGAUGUUGUUGUAGGUUN	687	NAACCUACAACAACAUCAN	5350-5368	5350
199	UUGAUGAAGAUGCUGGUCU	688	AGACCAGCAUCUUCAUCA	3097-3115	3097
200	UUGAUGAAGAUGCUGGUCN	689	NGACCAGCAUCUUCAUCA	3097-3115	3097
201	NUGAUGAAGAUGCUGGUCU	690	AGACCAGCAUCUUCAUCAN	3097-3115	3097
202	NUGAUGAAGAUGCUGGUCN	691	NGACCAGCAUCUUCAUCAN	3097-3115	3097
203	UGAUCUGGUAGUUGUAGCA	692	UGCACAACUACCAGAUCA	4443-4461	4443
204	UGAUCUGGUAGUUGUAGCN	693	NGCUACAACUACCAGAUCA	4443-4461	4443
205	NGAUCUGGUAGUUGUAGCA	694	UGCACAACUACCAGAUCN	4443-4461	4443
206	NGAUCUGGUAGUUGUAGCN	695	NGCUACAACUACCAGAUCN	4443-4461	4443
207	UGAUCUGGUAGUUGUAGCN	696	NGCUACAACUACCAIAUCA	4443-4461	4443
208	NGAUCUGGUAGUUGUAGCA	697	UGCACAACUACCAIAUCN	4443-4461	4443
209	NGAUCUGGUAGUUGUAGCN	698	NGCUACAACUACCAIAUCN	4443-4461	4443

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
210	UGAUCUGGUAGUUGUAGCN	699	NGCUACAACUACCAIAUCA	4443-4461	4443
211	CCCUGAUCUGGUAGUUGUA	700	UACAACUACCAGAUCAGGG	4446-4464	4446
212	UCCUGAUCUGGUAGUUGUA	701	UACAACUACCAGAUCAGGA	4446-4464	4446
213	NCCUGAUCUGGUAGUUGUA	702	UACAACUACCAGAUCAGGN	4446-4464	4446
214	UCCUGAUCUGGUAGUUGUN	703	NACAACUACCAGAUCAGGA	4446-4464	4446
215	NCCUGAUCUGGUAGUUGUN	704	NACAACUACCAGAUCAGGN	4446-4464	4446
216	CCCUGAUCUGGUAGUUGUA	705	UACAACUACCAGAUCAIGG	4446-4464	4446
217	UCCUGAUCUGGUAGUUGUA	706	UACAACUACCAGAUCAIGA	4446-4464	4446
218	NCCUGAUCUGGUAGUUGUA	707	UACAACUACCAGAUCAIGN	4446-4464	4446
219	UCCUGAUCUGGUAGUUGUN	708	NACAACUACCAGAUCAIGA	4446-4464	4446
220	NCCUGAUCUGGUAGUUGUN	709	NACAACUACCAGAUCAIGN	4446-4464	4446
221	UAGUUGUAGCAGAUGGGUG	710	CACCCAUCUGCUACAACUA	5020-5038	5020
222	NAGUUGUAGCAGAUGGGUG	711	CACCCAUCUGCUACAACUN	5020-5038	5020
223	UAGUUGUAGCAGAUGGGUN	712	NACCCAUCUGCUACAACUA	5020-5038	5020
224	NAGUUGUAGCAGAUGGGUN	713	NACCCAUCUGCUACAACUN	5020-5038	5020
225	GCAACACUGGAUGC GGAUC	714	GAUCCGCAUCCAGUGUUGC	5042-5060	5042
226	UCAACACUGGAUGC GGAUC	715	GAUCCGCAUCCAGUGUUGA	5042-5060	5042
227	NCAACACUGGAUGC GGAUC	716	GAUCCGCAUCCAGUGUUGA	5042-5060	5042
228	UCAACACUGGAUGC GGAUN	717	NAUCCGCAUCCAGUGUUGN	5042-5060	5042

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
229	NCAACACUGGAUGC GGAUN	718	NAUCCGCAUCCAGUGUUGN	5042-5060	5042
230	GCAACACUGGAUGC GGAUC	719	GAUCCGCAUCCAGUIIUUGC	5042-5060	5042
231	UCAACACUGGAUGC GGAUC	720	GAUCCGCAUCCAGUIIUUGA	5042-5060	5042
232	NCAACACUGGAUGC GGAUC	721	GAUCCGCAUCCAGUIIUUGA	5042-5060	5042
233	UCAACACUGGAUGC GGAUN	722	NAUCCGCAUCCAGUIIUUGN	5042-5060	5042
234	NCAACACUGGAUGC GGAUN	723	NAUCCGCAUCCAGUIIUUGN	5042-5060	5042
235	GUGUUCGAUGCUCACCUCU	724	AGAGGUGAGCAUCGAACAC	5441-5459	5441
236	UUGUUCGAUGCUCACCUCU	725	AGAGGUGAGCAUCGAACAA	5441-5459	5441
237	NUGUUCGAUGCUCACCUCU	726	AGAGGUGAGCAUCGAACAN	5441-5459	5441
238	UUGUUCGAUGCUCACCUCN	727	NGAGGUGAGCAUCGAACAA	5441-5459	5441
239	NUGUUCGAUGCUCACCUCN	728	NGAGGUGAGCAUCGAACAN	5441-5459	5441
240	GUGUUCGAUGCUCACCUCU	729	AGAGGUGAGCAUCIAACAC	5441-5459	5441
241	UUGUUCGAUGCUCACCUCU	730	AGAGGUGAGCAUCIAACAA	5441-5459	5441
242	NUGUUCGAUGCUCACCUCU	731	AGAGGUGAGCAUCIAACAN	5441-5459	5441
243	UUGUUCGAUGCUCACCUCN	732	NGAGGUGAGCAUCIAACAA	5441-5459	5441
244	NUGUUCGAUGCUCACCUCN	733	NGAGGUGAGCAUCIAACAN	5441-5459	5441
245	CAUCUUGAAGGGUCCUCG	734	GCAGGGACCCUUCAAGAUG	5519-5537	5519
246	UAUCUUGAAGGGUCCUCG	735	GCAGGGACCCUUCAAGUA	5519-5537	5519
247	NAUCUUGAAGGGUCCUCG	736	GCAGGGACCCUUCAAGAUN	5519-5537	5519

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
248	UAUCUUGAAGGGUCCCUGN	737	NCAGGGACCCUUCAAGAUA	5519-5537	5519
249	NAUCUUGAAGGGUCCCUGN	738	NCAGGGACCCUUCAAGAUN	5519-5537	5519
250	UCGUAGUUGAGGCACAUCU	739	AGAUGUGCCUCAACUACGA	5533-5551	5533
251	NCGUAGUUGAGGCACAUCU	740	AGAUGUGCCUCAACUACGN	5533-5551	5533
252	UCGUAGUUGAGGCACAUCN	741	NGAUGUGCCUCAACUACGA	5533-5551	5533
253	NCGUAGUUGAGGCACAUCN	742	NGAUGUGCCUCAACUACGN	5533-5551	5533
254	UCGUAGUUGAGGCACAUCU	743	AGAUGUGCCUCAACUACIA	5533-5551	5533
255	NCGUAGUUGAGGCACAUCU	744	AGAUGUGCCUCAACUACIN	5533-5551	5533
256	UCGUAGUUGAGGCACAUCN	745	NGAUGUGCCUCAACUACIA	5533-5551	5533
257	NCGUAGUUGAGGCACAUCN	746	NGAUGUGCCUCAACUACIN	5533-5551	5533
258	CCUCGUAGUUGAGGCACAU	747	AUGUGCCUCAACUACGAGG	5535-5553	5535
259	UCUCGUAGUUGAGGCACAU	748	AUGUGCCUCAACUACGAGA	5535-5553	5535
260	NCUCGUAGUUGAGGCACAU	749	AUGUGCCUCAACUACGAGN	5535-5553	5535
261	UCUCGUAGUUGAGGCACAN	750	NUGUGCCUCAACUACGAGA	5535-5553	5535
262	NCUCGUAGUUGAGGCACAN	751	NUGUGCCUCAACUACGAGN	5535-5553	5535
263	CCUCGUAGUUGAGGCACAU	752	AUGUGCCUCAACUACIAGG	5535-5553	5535
264	UCUCGUAGUUGAGGCACAU	753	AUGUGCCUCAACUACIAGA	5535-5553	5535
265	NCUCGUAGUUGAGGCACAU	754	AUGUGCCUCAACUACIAGN	5535-5553	5535
266	UCUCGUAGUUGAGGCACAN	755	NUGUGCCUCAACUACIAGA	5535-5553	5535

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
267	NCUCGUAGUUGAGGCACAN	756	NUGUGCCUCAACUACIAGN	5535-5553	5535
268	CUUCAGGCAGGUCUCGCUG	757	CAGCGAGACCUGCCUGAAG	1493-1511	1493
269	UUUCAGGCAGGUCUCGCUG	758	CAGCGAGACCUGCCUGAAA	1493-1511	1493
270	NUUCAGGCAGGUCUCGCUG	759	CAGCGAGACCUGCCUGAAN	1493-1511	1493
271	UUUCAGGCAGGUCUCGCUN	760	NAGCGAGACCUGCCUGAAA	1493-1511	1493
272	NUUCAGGCAGGUCUCGCUN	761	NAGCGAGACCUGCCUGAAN	1493-1511	1493
273	GUCUGAAGAUGGUGACGUU	762	AACGUCACCAUCUUCAGAC	1617-1635	1617
274	UUCUGAAGAUGGUGACGUU	763	AACGUCACCAUCUUCAGAA	1617-1635	1617
275	NUCUGAAGAUGGUGACGUU	764	AACGUCACCAUCUUCAGAN	1617-1635	1617
276	UUCUGAAGAUGGUGACGUN	765	NACGUCACCAUCUUCAGAA	1617-1635	1617
277	NUCUGAAGAUGGUGACGUN	766	NACGUCACCAUCUUCAGAN	1617-1635	1617
278	GGUCUGAAGAUGGUGACGU	767	ACGUCACCAUCUUCAGACC	1618-1636	1618
279	UGUCUGAAGAUGGUGACGU	768	ACGUCACCAUCUUCAGACA	1618-1636	1618
280	NGUCUGAAGAUGGUGACGU	769	ACGUCACCAUCUUCAGACN	1618-1636	1618
281	UGUCUGAAGAUGGUGACGN	770	NCGUCACCAUCUUCAGACA	1618-1636	1618
282	NGUCUGAAGAUGGUGACGN	771	NCGUCACCAUCUUCAGACN	1618-1636	1618
283	GGUCUGAAGAUGGUGACGU	772	ACGUCACCAUCUUCAIACC	1618-1636	1618
284	UGUCUGAAGAUGGUGACGU	773	ACGUCACCAUCUUCAIACA	1618-1636	1618
285	NGUCUGAAGAUGGUGACGU	774	ACGUCACCAUCUUCAIACN	1618-1636	1618

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
286	UGUCUGAAGAUGGUGACGN	775	NCGUCACCAUCUUCAIACA	1618-1636	1618
287	NGUCUGAAGAUGGUGACGN	776	NCGUCACCAUCUUCAIACN	1618-1636	1618
288	CGGAAGUCAUCGGCCUGGA	777	UCCAGGCCGAUGACUUCGG	1777-1795	1777
289	UGGAAGUCAUCGGCCUGGA	778	UCCAGGCCGAUGACUUCCA	1777-1795	1777
290	NGGAAGUCAUCGGCCUGGA	779	UCCAGGCCGAUGACUCCN	1777-1795	1777
291	UGGAAGUCAUCGGCCUGGN	780	NCCAGGCCGAUGACUCCA	1777-1795	1777
292	NGGAAGUCAUCGGCCUGGN	781	NCCAGGCCGAUGACUCCN	1777-1795	1777
293	CUUGAAGGUGUUGAAGAAG	782	CUUCUUCAACACCUUCAAG	1832-1850	1832
294	UUUGAAGGUGUUGAAGAAG	783	CUUCUUCAACACCUUCAA	1832-1850	1832
295	NUUGAAGGUGUUGAAGAAG	784	CUUCUUCAACACCUUCAAN	1832-1850	1832
296	UUUGAAGGUGUUGAAGAAN	785	NUUCUUCAACACCUUCAA	1832-1850	1832
297	NUUGAAGGUGUUGAAGAAN	786	NUUCUUCAACACCUUCAAN	1832-1850	1832
298	UGCAGUUCGAGUAGUAGGU	787	ACCUACUACUCGAACUGCA	2001-2019	2001
299	NGCAGUUCGAGUAGUAGGU	788	ACCUACUACUCGAACUGCN	2001-2019	2001
300	UGCAGUUCGAGUAGUAGGN	789	NCCUACUACUCGAACUGCA	2001-2019	2001
301	NGCAGUUCGAGUAGUAGGN	790	NCCUACUACUCGAACUGCN	2001-2019	2001
302	UGCAGUUCGAGUAGUAGGU	791	ACCUACUACUCGAACUICA	2001-2019	2001
303	NGCAGUUCGAGUAGUAGGU	792	ACCUACUACUCGAACUICN	2001-2019	2001
304	UGCAGUUCGAGUAGUAGGN	793	NCCUACUACUCGAACUICA	2001-2019	2001

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
305	NGCAGUUCGAGUAGUAGGN	794	NCCUACUACUCGAACUICN	2001-2019	2001
306	CUUGGAGCAGGUGGUCCCU	795	AGGGACCACCUGCUCCAAG	2915-2933	2915
307	UUUGGAGCAGGUGGUCCCU	796	AGGGACCACCUGCUCCAAA	2915-2933	2915
308	NUUGGAGCAGGUGGUCCCU	797	AGGGACCACCUGCUCCAAN	2915-2933	2915
309	UUUGGAGCAGGUGGUCCCN	798	NGGGACCACCUGCUCCAAA	2915-2933	2915
310	NUUGGAGCAGGUGGUCCCN	799	NGGGACCACCUGCUCCAAN	2915-2933	2915
311	UCUUGAUGGCCUUGGAGCA	800	UGCUGCAAGGCCAUCAAGA	2925-2943	2925
312	NCUUGAUGGCCUUGGAGCA	801	UGCUGCAAGGCCAUCAAGN	2925-2943	2925
313	UCUUGAUGGCCUUGGAGCN	802	NGCUCCAAGGCCAUCAAGA	2925-2943	2925
314	NCUUGAUGGCCUUGGAGCN	803	NGCUCCAAGGCCAUCAAGN	2925-2943	2925
315	CUGUCAUCGUGGUUCCACA	804	UGUGGAACCACGAUGACAG	610-628	610
316	UUGUCAUCGUGGUUCCACA	805	UGUGGAACCACGAUGACAA	610-628	610
317	NUGUCAUCGUGGUUCCACA	806	UGUGGAACCACGAUGACAN	610-628	610
318	UUGUCAUCGUGGUUCCACN	807	NGUGGAACCACGAUGACAA	610-628	610
319	NUGUCAUCGUGGUUCCACN	808	NGUGGAACCACGAUGACAN	610-628	610
320	CUGUCAUCGUGGUUCCACA	809	UGUGGAACCACGAUIACAG	610-628	610
321	UUGUCAUCGUGGUUCCACA	810	UGUGGAACCACGAUIACAA	610-628	610
322	NUGUCAUCGUGGUUCCACA	811	UGUGGAACCACGAUIACAN	610-628	610
323	UUGUCAUCGUGGUUCCACN	812	NGUGGAACCACGAUIACAA	610-628	610

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
324	NUGUCAUCGUGGUUCCACN	813	NGUGGAACCACGAUIACAN	610-628	610
325	ACAGAAGCAGAGGUCUUGC	814	GCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
326	ACAGAAGCAGAGGUCUUGN	815	NCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
327	UCAGAAGCAGAGGUCUUGC	816	GCAAGACCUCUGCUUCUGA	923-941	923
328	UCAGAAGCAGAGGUCUUGN	817	NCAAGACCUCUGCUUCUGA	923-941	923
329	ACAGAAGCAGAGGUCUUGC	818	GCAAGACCUCUGCUUCUIU	923-941	923
330	ACAGAAGCAGAGGUCUUGN	819	NCAAGACCUCUGCUUCUIU	923-941	923
331	UCAGAAGCAGAGGUCUUGC	820	GCAAGACCUCUGCUUCUIA	923-941	923
332	UCAGAAGCAGAGGUCUUGN	821	NCAAGACCUCUGCUUCUIA	923-941	923
333	GCAGUUGGUGCAGUCUGUG	822	CACAGACUGCACCAACUGC	1277-1295	1277
334	UCAGUUGGUGCAGUCUGUG	823	CACAGACUGCACCAACUGA	1277-1295	1277
335	NCAGUUGGUGCAGUCUGUG	824	CACAGACUGCACCAACUGA	1277-1295	1277
336	UCAGUUGGUGCAGUCUGUN	825	NACAGACUGCACCAACUGN	1277-1295	1277
337	NCAGUUGGUGCAGUCUGUN	826	NACAGACUGCACCAACUGN	1277-1295	1277
338	GCAGUUGGUGCAGUCUGUG	827	CACAGACUGCACCAACUIC	1277-1295	1277
339	UCAGUUGGUGCAGUCUGUG	828	CACAGACUGCACCAACUIA	1277-1295	1277
340	NCAGUUGGUGCAGUCUGUG	829	CACAGACUGCACCAACUIA	1277-1295	1277
341	UCAGUUGGUGCAGUCUGUN	830	NACAGACUGCACCAACUIN	1277-1295	1277
342	NCAGUUGGUGCAGUCUGUN	831	NACAGACUGCACCAACUIN	1277-1295	1277

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
343	GCAGUACAGUGAAGGCACU	832	AGUGCCUUCACUGUACUGC	1446-1464	1446
344	UCAGUACAGUGAAGGCACU	833	AGUGCCUUCACUGUACUGA	1446-1464	1446
345	NCAGUACAGUGAAGGCACU	834	AGUGCCUUCACUGUACUGN	1446-1464	1446
346	UCAGUACAGUGAAGGCACN	835	NGUGCCUUCACUGUACUGA	1446-1464	1446
347	NCAGUACAGUGAAGGCACN	836	NGUGCCUUCACUGUACUGN	1446-1464	1446
348	GCAGUACAGUGAAGGCACU	837	AGUGCCUUCACUGUACUIC	1446-1464	1446
349	UCAGUACAGUGAAGGCACU	838	AGUGCCUUCACUGUACUIA	1446-1464	1446
350	NCAGUACAGUGAAGGCACU	839	AGUGCCUUCACUGUACUIN	1446-1464	1446
351	UCAGUACAGUGAAGGCACN	840	NGUGCCUUCACUGUACUIA	1446-1464	1446
352	NCAGUACAGUGAAGGCACN	841	NGUGCCUUCACUGUACUIN	1446-1464	1446
353	UGCUGUUGAAGUUCCCACA	842	UGUGGGAACUUCAACAGCA	1758-1776	1758
354	NGCUGUUGAAGUUCCCACA	843	UGUGGGAACUUCAACAGCN	1758-1776	1758
355	UGCUGUUGAAGUUCCCACN	844	NGUGGGAACUUCAACAGCA	1758-1776	1758
356	NGCUGUUGAAGUUCCCACN	845	NGUGGGAACUUCAACAGCN	1758-1776	1758
357	UGCUGUUGAAGUUCCCACA	846	UGUGGGAACUUCAACAICA	1758-1776	1758
358	NGCUGUUGAAGUUCCCACA	847	UGUGGGAACUUCAACAICN	1758-1776	1758
359	UGCUGUUGAAGUUCCCACN	848	NGUGGGAACUUCAACAICA	1758-1776	1758
360	NGCUGUUGAAGUUCCCACN	849	NGUGGGAACUUCAACAICN	1758-1776	1758
361	GGAUGCUGUUGAAGUUCCC	850	GGGAACUUCAACAGCAUCC	1761-1779	1761

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
362	UGAUGCUGUUGAAGUUCCC	851	GGGAACUUCAACAGCAUCA	1761-1779	1761
363	NGAUGCUGUUGAAGUUCCC	852	GGGAACUUCAACAGCAUCN	1761-1779	1761
364	UGAUGCUGUUGAAGUUCCN	853	NGGAACUUCAACAGCAUCA	1761-1779	1761
365	NGAUGCUGUUGAAGUUCCN	854	NGGAACUUCAACAGCAUCN	1761-1779	1761
366	GGAUGCUGUUGAAGUUCCC	855	GGGAACUUCAACAICAUCC	1761-1779	1761
367	UGAUGCUGUUGAAGUUCCC	856	GGGAACUUCAACAICAUCA	1761-1779	1761
368	NGAUGCUGUUGAAGUUCCC	857	GGGAACUUCAACAICAUCN	1761-1779	1761
369	UGAUGCUGUUGAAGUUCCN	858	NGGAACUUCAACAICAUCA	1761-1779	1761
370	NGAUGCUGUUGAAGUUCCN	859	NGGAACUUCAACAICAUCN	1761-1779	1761
371	GGGUCUUGAAGGUGUUGAA	860	UUCAACACCUUCAAGACCC	1836-1854	1836
372	UGGUCUUGAAGGUGUUGAA	861	UUCAACACCUUCAAGACCA	1836-1854	1836
373	NGGUCUUGAAGGUGUUGAA	862	UUCAACACCUUCAAGACCN	1836-1854	1836
374	UGGUCUUGAAGGUGUUGAN	863	NUCAACACCUUCAAGACCA	1836-1854	1836
375	NGGUCUUGAAGGUGUUGAN	864	NUCAACACCUUCAAGACCN	1836-1854	1836
376	GGGUCUUGAAGGUGUUGAA	865	UUCAACACCUUCAAIACC	1836-1854	1836
377	UGGUCUUGAAGGUGUUGAA	866	UUCAACACCUUCAAIACCA	1836-1854	1836
378	NGGUCUUGAAGGUGUUGAA	867	UUCAACACCUUCAAIACCN	1836-1854	1836
379	UGGUCUUGAAGGUGUUGAN	868	NUCAACACCUUCAAIACCA	1836-1854	1836
380	NGGUCUUGAAGGUGUUGAN	869	NUCAACACCUUCAAIACCN	1836-1854	1836

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
381	AAGCUGUCCUGAUGUUGG	870	ССААСАУСАГГААСАГСУУ	1867-1885	1867
382	AAGCUGUCCUGAUGUUGN	871	NCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
383	UAGCUGUCCUGAUGUUGG	872	ССААСАУСАГГААСАГСУН	1867-1885	1867
384	UAGCUGUCCUGAUGUUGN	873	NCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
385	NAGCUGUCCUGAUGUUGN	874	NCAACAUCAGGAACAGCUN	1867-1885	1867
386	AAGCUGUCCUGAUGUUGG	875	ССААСАУСАГГААААИСУУ	1867-1885	1867
387	AAGCUGUCCUGAUGUUGN	876	NCAACAUCAGGAАААИСУУ	1867-1885	1867
388	UAGCUGUCCUGAUGUUGG	877	ССААСАУСАГГААААИСУН	1867-1885	1867
389	UAGCUGUCCUGAUGUUGN	878	NCAACAUCAGGAАААИСУУ	1867-1885	1867
390	NAGCUGUCCUGAUGUUGN	879	NCAACAUCAGGAАААИСУН	1867-1885	1867
391	ACAUGCAGUUCGAGUAGUA	880	UACUACUCGAACUGCAUGU	2004-2022	2004
392	ACAUGCAGUUCGAGUAGUN	881	NACUACUCGAACUGCAUGU	2004-2022	2004
393	UCAUGCAGUUCGAGUAGUA	882	UACUACUCGAACUGCAUGA	2004-2022	2004
394	UCAUGCAGUUCGAGUAGUN	883	NACUACUCGAACUGCAUGA	2004-2022	2004
395	NCAUGCAGUUCGAGUAGUN	884	NACUACUCGAACUGCAUGN	2004-2022	2004
396	GAAGCCAACACUGCAGGUG	885	CACCUGCAGUGUUGGCUUC	2234-2252	2234
397	UAAGCCAACACUGCAGGUG	886	CACCUGCAGUGUUGGCUUA	2234-2252	2234
398	NAAGCCAACACUGCAGGUG	887	CACCUGCAGUGUUGGCUUN	2234-2252	2234
399	UAAGCCAACACUGCAGGUN	888	NACCUGCAGUGUUGGCUUA	2234-2252	2234

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
400	NAAGCCAACACUGCAGGUN	889	NACCUGCAGUGUUGGCUUN	2234-2252	2234
401	GAAGCCAACACUGCAGGUG	890	CACCUGCAGUGUUGICUUC	2234-2252	2234
402	UAAGCCAACACUGCAGGUG	891	CACCUGCAGUGUUGICUUA	2234-2252	2234
403	NAAGCCAACACUGCAGGUG	892	CACCUGCAGUGUUGICUUN	2234-2252	2234
404	UAAGCCAACACUGCAGGUN	893	NACCUGCAGUGUUGICUUA	2234-2252	2234
405	NAAGCCAACACUGCAGGUN	894	NACCUGCAGUGUUGICUUN	2234-2252	2234
406	CUGU AACAGGUCAUGUCCA	895	UGGACAUGACCUGUUACAG	2536-2554	2536
407	UUGU AACAGGUCAUGUCCA	896	UGGACAUGACCUGUUACAA	2536-2554	2536
408	NUGU AACAGGUCAUGUCCA	897	UGGACAUGACCUGUUACAN	2536-2554	2536
409	UUGU AACAGGUCAUGUCCN	898	NGGACAUGACCUGUUACAA	2536-2554	2536
410	NUGU AACAGGUCAUGUCCN	899	NGGACAUGACCUGUUACAN	2536-2554	2536
411	CCGUUGAAGCUGUAGCUCU	900	AGAGCUACAGCUUCAACGG	2797-2815	2797
412	UCGUUGAAGCUGUAGCUCU	901	AGAGCUACAGCUUCAACGA	2797-2815	2797
413	NCGUUGAAGCUGUAGCUCU	902	AGAGCUACAGCUUCAACGN	2797-2815	2797
414	UCGUUGAAGCUGUAGCUCN	903	NGAGCUACAGCUUCAACGA	2797-2815	2797
415	NCGUUGAAGCUGUAGCUCN	904	NGAGCUACAGCUUCAACGN	2797-2815	2797
416	CCGUUGAAGCUGUAGCUCU	905	AGAGCUACAGCUUCAACIG	2797-2815	2797
417	UCGUUGAAGCUGUAGCUCU	906	AGAGCUACAGCUUCAACIA	2797-2815	2797
418	NCGUUGAAGCUGUAGCUCU	907	AGAGCUACAGCUUCAACIN	2797-2815	2797

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
419	UCGUUGAAGCUGUAGCUCN	908	NGAGCUACAGCUUCAACIA	2797-2815	2797
420	NCGUUGAAGCUGUAGCUCN	909	NGAGCUACAGCUUCAACIN	2797-2815	2797
421	CAGUACAGUGAAGGCACUG	910	CAGUGCCUUCACUGUACUG	1445-1463	1445
422	UAGUACAGUGAAGGCACUG	911	CAGUGCCUUCACUGUACUA	1445-1463	1445
423	UAGUACAGUGAAGGCACUN	912	NAGUGCCUUCACUGUACUA	1445-1463	1445
424	NAGUACAGUGAAGGCACUG	913	CAGUGCCUUCACUGUACUN	1445-1463	1445
425	NAGUACAGUGAAGGCACUN	914	NAGUGCCUUCACUGUACUN	1445-1463	1445
426	CUCGAAGCUGUCCUGAUG	915	CAUCAGGAACAGCUUCGAG	1871-1889	1871
427	UUCGAAGCUGUCCUGAUG	916	CAUCAGGAACAGCUUCGAA	1871-1889	1871
428	UUCGAAGCUGUCCUGAUN	917	NAUCAGGAACAGCUUCGAA	1871-1889	1871
429	NUCGAAGCUGUCCUGAUG	918	CAUCAGGAACAGCUUCGAN	1871-1889	1871
430	NUCGAAGCUGUCCUGAUN	919	NAUCAGGAACAGCUUCGAN	1871-1889	1871
431	CUCGAAGCUGUCCUGAUG	920	CAUCAGGAACAGCUUCIAG	1871-1889	1871
432	UUCGAAGCUGUCCUGAUG	921	CAUCAGGAACAGCUUCIAA	1871-1889	1871
433	UUCGAAGCUGUCCUGAUN	922	NAUCAGGAACAGCUUCIAA	1871-1889	1871
434	NUCGAAGCUGUCCUGAUG	923	CAUCAGGAACAGCUUCIAN	1871-1889	1871
435	NUCGAAGCUGUCCUGAUN	924	NAUCAGGAACAGCUUCIAN	1871-1889	1871
436	UCUUGUUCAGGCAAAUCAG	925	CUGAUUUGCCUGAACAAAGA	4992-5010	4992
437	UCUUGUUCAGGCAAAUCAN	926	NUGAUUUGCCUGAACAAAGA	4992-5010	4992

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
438	NCUUGUUCAGGCAAAUCAG	927	CUGAUUUGCCUGAACAAGN	4992-5010	4992
439	NCUUGUUCAGGCAAAUCAN	928	NUGAUUUGCCUGAACAAGN	4992-5010	4992
440	UCACCAAAGUGGUUGUCCU	929	AGGACAACCACUUUGGUGA	6798-6816	6798
441	UCACCAAAGUGGUUGUCCN	930	NGGACAACCACUUUGGUGA	6798-6816	6798
442	NCACCAAAGUGGUUGUCCU	931	AGGACAACCACUUUGGUGN	6798-6816	6798
443	NCACCAAAGUGGUUGUCCN	932	NGGACAACCACUUUGGUGN	6798-6816	6798
444	UCACCAAAGUGGUUGUCCU	933	AGGACAACCACUUUIGUGA	6798-6816	6798
445	UCACCAAAGUGGUUGUCCN	934	NGGACAACCACUUUIGUGA	6798-6816	6798
446	NCACCAAAGUGGUUGUCCU	935	AGGACAACCACUUUIGUGN	6798-6816	6798
447	NCACCAAAGUGGUUGUCCN	936	NGGACAACCACUUUIGUGN	6798-6816	6798
448	GAGCAGAGGUUGUUCUGGU	937	ACCAGAACAACCUCUGCUC	8739-8757	8739
449	UAGCAGAGGUUGUUCUGGU	938	ACCAGAACAACCUCUGCUA	8739-8757	8739
450	UAGCAGAGGUUGUUCUGGN	939	NCCAGAACAACCUCUGCUA	8739-8757	8739
451	NAGCAGAGGUUGUUCUGGU	940	ACCAGAACAACCUCUGCUN	8739-8757	8739
452	NAGCAGAGGUUGUUCUGGN	941	NCCAGAACAACCUCUGCUN	8739-8757	8739
453	GAGCAGAGGUUGUUCUGGU	942	ACCAGAACAACCUCUICUC	8739-8757	8739
454	UAGCAGAGGUUGUUCUGGU	943	ACCAGAACAACCUCUICUA	8739-8757	8739
455	UAGCAGAGGUUGUUCUGGN	944	NCCAGAACAACCUCUICUA	8739-8757	8739
456	NAGCAGAGGUUGUUCUGGU	945	ACCAGAACAACCUCUICUN	8739-8757	8739

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
457	NAGCAGAGGUUGUUCUGGN	946	NCCAGAACAACCUUCUCUN	8739-8757	8739
458	UAGAUUGUGCUGGUUGUAG	947	CUACAACCAGCACAAUCUC	9310-9328	9310
459	UAGAUUGUGCUGGUUGUAG	948	CUACAACCAGCACAAUCUA	9310-9328	9310
460	NAGAUUGUGCUGGUUGUAG	949	CUACAACCAGCACAAUCUN	9310-9328	9310
461	UAGAUUGUGCUGGUUGUAN	950	NUACAACCAGCACAAUCUA	9310-9328	9310
462	NAGAUUGUGCUGGUUGUAN	951	NUACAACCAGCACAAUCUN	9310-9328	9310
463	CAGAAGUUGUGCUGGUUGU	952	ACAACCAGCACAAUCUCUG	10206-10224	10206
464	UAGAAGUUGUGCUGGUUGU	953	ACAACCAGCACAAUCUCUA	10206-10224	10206
465	NAGAAGUUGUGCUGGUUGU	954	ACAACCAGCACAAUCUN	10206-10224	10206
466	UAGAAGUUGUGCUGGUUGN	955	NCAACCAGCACAAUCUCUA	10206-10224	10206
467	NAGAAGUUGUGCUGGUUGN	956	NCAACCAGCACAAUCUN	10206-10224	10206
468	CUUGUCACCAAAGUGGUUG	957	CAACCACUUUGGUGACAAG	11014-11032	11014
469	UUUGUCACCAAAGUGGUUG	958	CAACCACUUUGGUGACAAA	11014-11032	11014
470	NUUGUCACCAAAGUGGUUG	959	CAACCACUUUGGUGACAAN	11014-11032	11014
471	UUUGUCACCAAAGUGGUUN	960	NAACCACUUUGGUGACAAA	11014-11032	11014
472	NUUGUCACCAAAGUGGUUN	961	NAACCACUUUGGUGACAAN	11014-11032	11014
473	CAGAGGUUGUGUUGGUUGU	962	ACAACCAACACAACUUCUG	11361-11379	11361
474	UAGAGGUUGUGUUGGUUGU	963	ACAACCAACACAACUUCUA	11361-11379	11361
475	NAGAGGUUGUGUUGGUUGU	964	ACAACCAACACAACUUCUN	11361-11379	11361

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
476	UAGAGGUUGUGUUGGUUGN	965	NCAACCAACACAACUUCUA	11361-11379	11361
477	NAGAGGUUGUGUUGGUUGN	966	NCAACCAACACAACUUCUN	11361-11379	11361
478	UCUAGUUGUAGGAGCAGAG	967	CUCUGCUCCUACAACUAGA	12965-12983	12965
479	GCUAGUUGUAGGAGCAGAG	968	CUCUGCUCCUACAACUAGC	12965-12983	12965
480	NCUAGUUGUAGGAGCAGAG	969	CUCUGCUCCUACAACUAGN	12965-12983	12965
481	UCUAGUUGUAGGAGCAGAN	970	NUCUGCUCCUACAACUAGA	12965-12983	12965
482	NCUAGUUGUAGGAGCAGAN	971	NUCUGCUCCUACAACUAGN	12965-12983	12965
483	UGGUUCAGGAACACUUCCC	972	GGGAAGUGUUCUGAACCA	1567-1585	1567
484	NGGUUCAGGAACACUUCCC	973	GGGAAGUGUUCUGAACCN	1567-1585	1567
485	UGGUUCAGGAACACUUCCN	974	NGGAAGUGUUCUGAACCA	1567-1585	1567
486	NGGUUCAGGAACACUUCCN	975	NGGAAGUGUUCUGAACCN	1567-1585	1567
487	UGGUUCAGGAACACUUCCC	976	GGGAAGUGUUCUUAACCA	1567-1585	1567
488	NGGUUCAGGAACACUUCCC	977	GGGAAGUGUUCUUAACCN	1567-1585	1567
489	UGGUUCAGGAACACUUCCN	978	NGGAAGUGUUCUUAACCA	1567-1585	1567
490	NGGUUCAGGAACACUUCCN	979	NGGAAGUGUUCUUAACCN	1567-1585	1567
491	GAUGUCGUCGAAGUCCCCA	980	UGGGAACUUCGACGACAUC	3155-3173	3155
492	UAUGUCGUCGAAGUCCCCA	981	UGGGAACUUCGACGACAUA	3155-3173	3155
493	NAUGUCGUCGAAGUCCCCA	982	UGGGAACUUCGACGACAUN	3155-3173	3155
494	UAUGUCGUCGAAGUCCCN	983	NGGGAACUUCGACGACAUA	3155-3173	3155

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
495	NAUGUCGUCGAAGUCCCN	984	NGGGAACUUCGACGACAUN	3155-3173	3155
496	GAUGUCGUCGAAGUCCCA	985	UGGGAACUUCGACIACAUC	3155-3173	3155
497	UAUGUCGUCGAAGUCCCA	986	UGGGAACUUCGACIACAUA	3155-3173	3155
498	NAUGUCGUCGAAGUCCCA	987	UGGGAACUUCGACIACAUN	3155-3173	3155
499	UAUGUCGUCGAAGUCCCN	988	NGGGAACUUCGACIACAUA	3155-3173	3155
500	NAUGUCGUCGAAGUCCCN	989	NGGGAACUUCGACIACAUN	3155-3173	3155
501	AUUUCUGCCAAGAGGAGGU	990	ACCUCCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
502	AUUUCUGCCAAGAGGAGGN	991	NCCUCCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
503	UUUUCUGCCAAGAGGAGGU	992	ACCUCCUCUUGGCAGAAAA	6777-6795	6777
504	UUUUCUGCCAAGAGGAGGN	993	NCCUCCUCUUGGCAGAAAA	6777-6795	6777
505	NUUUCUGCCAAGAGGAGGN	994	NCCUCCUCUUGGCAGAAAN	6777-6795	6777
506	AUUUCUGCCAAGAGGAGGU	995	ACCUCCUCUUGICAGAAAU	6777-6795	6777
507	AUUUCUGCCAAGAGGAGGN	996	NCCUCCUCUUGICAGAAAU	6777-6795	6777
508	UUUUCUGCCAAGAGGAGGU	997	ACCUCCUCUUGICAGAAAA	6777-6795	6777
509	UUUUCUGCCAAGAGGAGGN	998	NCCUCCUCUUGICAGAAAA	6777-6795	6777
510	NUUUCUGCCAAGAGGAGGN	999	NCCUCCUCUUGICAGAAAN	6777-6795	6777
511	UGUUGUUGAAGAUGAUCUC	1000	GAGAUCAUCUUCAACAACA	15051-15069	15051
512	UGUUGUUGAAGAUGAUCUN	1001	NAGAUCAUCUUCAACAACA	15051-15069	15051
513	NGUUGUUGAAGAUGAUCUC	1002	GAGAUCAUCUUCAACAACN	15051-15069	15051

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
514	NGUUGUUGAAGAUGAUCUN	1003	NAGAUCAUCUUCAACAACN	15051-15069	15051
515	UGUUGUUGUAGGUUCCUU	1004	AAGGAAACCUACAACAACA	5346-5364	5346
516	NGUUGUUGUAGGUUCCUU	1005	AAGGAAACCUACAACAACN	5346-5364	5346
517	UGUUGUUGUAGGUUCCUN	1006	NAGGAAACCUACAACAACA	5346-5364	5346
518	NGUUGUUGUAGGUUCCUN	1007	NAGGAAACCUACAACAACN	5346-5364	5346
519	AUCUUGUCCUCAUCAAGA	1008	UCUUUGAUGAGGACAAGAU	3694-3712	3694
520	AUCUUGUCCUCAUCAAGN	1009	NCUUUGAUGAGGACAAGAU	3694-3712	3694
521	NCUUUGUCCUCAUCAAGN	1010	NCUUUGAUGAGGACAAGAN	3694-3712	3694
522	UUCUUGUCCUCAUCAAGA	1011	UCUUUGAUGAGGACAAGAA	3694-3712	3694
523	UUCUUGUCCUCAUCAAGN	1012	NCUUUGAUGAGGACAAGAA	3694-3712	3694
524	GCAUCUUGUCCUCAUCAA	1013	UUUGAUGAGGACAAGAUGC	3696-3714	3696
525	UCAUCUUGUCCUCAUCAA	1014	UUUGAUGAGGACAAGAUGA	3696-3714	3696
526	UCAUCUUGUCCUCAUCAAN	1015	NUUGAUGAGGACAAGAUGA	3696-3714	3696
527	NCAUCUUGUCCUCAUCAA	1016	UUUGAUGAGGACAAGAUGN	3696-3714	3696
528	NCAUCUUGUCCUCAUCAAN	1017	NUUGAUGAGGACAAGAUGN	3696-3714	3696
529	GCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1018	CUCUGCUCCUACAACUAGC	6998-7016	6998
530	UCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1019	CUCUGCUCCUACAACUAGA	6998-7016	6998
531	NCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1020	CUCUGCUCCUACAACUAGN	6998-7016	6998
532	UCUAGUUGUAGGAGCAGAN	1021	NCUUGCUCCUACAACUAGA	6998-7016	6998

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
533	NCUAGUUGUAGGAGCAGAN	1022	NUCUGCUCCUACAACUAGN	6998-7016	6998
534	UAGUUGUAGAAGCAGAGGU	1023	ACCUCUGCUUCUACAACUA	7980-7998	7980
535	NAGUUGUAGAAGCAGAGGU	1024	ACCUCUGCUUCUACAACUN	7980-7998	7980
536	UAGUUGUAGAAGCAGAGGN	1025	NCCUCUGCUUCUACAACUA	7980-7998	7980
537	NAGUUGUAGAAGCAGAGGN	1026	NCCUCUGCUUCUACAACUN	7980-7998	7980
538	CAGAAGUUGUGCUGGUUUAU	1027	AUAACCAGCACAAACUUCUG	8448-8466	8448
539	UAGAAGUUGUGCUGGUUUAU	1028	AUAACCAGCACAAACUUCUA	8448-8466	8448
540	NAGAAGUUGUGCUGGUUUAU	1029	AUAACCAGCACAAACUUCUN	8448-8466	8448
541	UAGAAGUUGUGCUGGUUAN	1030	NUAACCAGCACAAACUUCUA	8448-8466	8448
542	NAGAAGUUGUGCUGGUUAN	1031	NUAACCAGCACAAACUUCUN	8448-8466	8448
543	CCAACACUGCAGGUGAUGU	1032	ACAUCACCUGCAGUGUUGG	2230-2248	2230
544	UCAACACUGCAGGUGAUGU	1033	ACAUCACCUGCAGUGUUGA	2230-2248	2230
545	NCAACACUGCAGGUGAUGU	1034	ACAUCACCUGCAGUGUUGN	2230-2248	2230
546	UCAACACUGCAGGUGAUGN	1035	NCAUCACCUGCAGUGUUGA	2230-2248	2230
547	NCAACACUGCAGGUGAUGN	1036	NCAUCACCUGCAGUGUUGN	2230-2248	2230
548	CCAACACUGCAGGUGAUGU	1037	ACAUCACCUGCAGUIUUGG	2230-2248	2230
549	UCAACACUGCAGGUGAUGU	1038	ACAUCACCUGCAGUIUUGA	2230-2248	2230
550	NCAACACUGCAGGUGAUGU	1039	ACAUCACCUGCAGUIUUGN	2230-2248	2230
551	UCAACACUGCAGGUGAUGN	1040	NCAUCACCUGCAGUIUUGA	2230-2248	2230

SEQ ID NO:	Последовательность оснований антисмысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	SEQ ID NO:	Последовательность оснований смысловой цепи (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной последовательности)	Соответствующие положения идентифицированной последовательности на SEQ ID NO: 1	Целевое положение гена
552	NCAACACUGCAGGUGAUGN	1041	NCAUCACCUGCAGUIUUGN	2230-2248	2230
553	CAUCUUGUCCUCAUCAAAG	1042	CUUUGAUGAGGACAAGAUG	3695-3713	3695
554	UAUCUUGUCCUCAUCAAAG	1043	CUUUGAUGAGGACAAGAU	3695-3713	3695
555	NAUCUUGUCCUCAUCAAAG	1044	CUUUGAUGAGGACAAGAUN	3695-3713	3695
556	UAUCUUGUCCUCAUCAAAN	1045	NUUUGAUGAGGACAAGAU	3695-3713	3695
557	NAUCUUGUCCUCAUCAAAN	1046	NUUUGAUGAGGACAAGAUN	3695-3713	3695
558	GUCGUGUGGUAGAUGACGU	1047	ACGUCAUCUACCACACGAC	3910-3928	3910
559	UUCGUGUGGUAGAUGACGU	1048	ACGUCAUCUACCACACGAA	3910-3928	3910
560	NUCGUGUGGUAGAUGACGU	1049	ACGUCAUCUACCACACGAN	3910-3928	3910
561	UUCGUGUGGUAGAUGACGN	1050	NCGUCAUCUACCACACGAA	3910-3928	3910
562	NUCGUGUGGUAGAUGACGN	1051	NCGUCAUCUACCACACGAN	3910-3928	3910
563	GUCGUGUGGUAGAUGACGU	1052	ACGUCAUCUACCACACIAC	3910-3928	3910
564	UUCGUGUGGUAGAUGACGU	1053	ACGUCAUCUACCACACIAA	3910-3928	3910
565	NUCGUGUGGUAGAUGACGU	1054	ACGUCAUCUACCACACIAN	3910-3928	3910
566	UUCGUGUGGUAGAUGACGN	1055	NCGUCAUCUACCACACIAA	3910-3928	3910
567	NUCGUGUGGUAGAUGACGN	1056	NCGUCAUCUACCACACIAN	3910-3928	3910

Смысловые цепи и антисмысловые цепи агентов для РНКi MUC5AC, которые содержат или состоят из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 2, могут включать модифицированные нуклеотиды или немодифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, имеющие последовательности

5 смысловых и антисмысловых цепей, которые содержат или состоят из любой из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 2, все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения

15 смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2.

В контексте настоящего описания каждый N в последовательности, представленной в таблице 2, можно независимо выбирать из любой и всех нуклеобаз (включая включая те, которые содержатся как в модифицированных, так и в немодифицированных нуклеотидах). В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид N в последовательности, представленной в таблице 2, имеет нуклеобазу, которая комплементарна нуклеотиду N в

20 соответствующем положении в другой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид N в последовательности, представленной в таблице 2, имеет нуклеобазу, которая не комплементарна нуклеотиду N в соответствующем положении в другой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид N в последовательности, представленной

25 в таблице 2, имеет нуклеобазу, одинаковую с нуклеобазой нуклеотида N в соответствующем положении в другой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид N в последовательности, представленной

30

в таблице 2, имеет нуклеобазу, отличную от нуклеобазы нуклеотида N в соответствующем положении в другой цепи.

Конкретные модифицированные смысловые и антисмысловые цепи агента для РНКi MUC5AC представлены в таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6, 5 таблице 7 и таблице 11. Конкретные модифицированные антисмысловые цепи агента для РНКi MUC5AC, а также исходные немодифицированные последовательности нуклеобаз представлены в таблице 3. Конкретные модифицированные смысловые цепи агента для РНКi MUC5AC, а также исходные немодифицированные последовательности нуклеобаз представлены в 10 таблицах 4, 5 и 6. В образующих агенты для РНКi MUC5AC, каждый из нуклеотидов в каждой из исходных последовательностей оснований, перечисленных в таблицах 3, 4, 5, 6 и 7, а также в таблице 2 выше, может представлять собой модифицированный нуклеотид.

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, 15 получают путем ренатурации антисмысловой цепи со смысловой цепью. Смысловая цепь, содержащая последовательность, представленную в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, может гибридизоваться с любой антисмысловой цепью, которая содержит последовательность, представленную в таблице 2, таблице 3 или таблице 11, при 20 условии, что обе последовательности имеют область, по меньшей мере на 85% комплементарную последовательности, состоящей из смежных 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит нуклеотидную последовательность любой 25 из последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит или состоит из дуплекса, которые имеет последовательности нуклеобаз смысловой цепи и антисмысловой цепи любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3, таблице 4, 30 таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

Примеры антисмысловых цепей, содержащих модифицированные нуклеотиды, представлены в таблице 3. Примеры смысловых цепей, содержащих модифицированные нуклеотиды, представлены в таблицах 4, 5 и 6.

В настоящем описании в таблицах 3, 4, 5, 6, 7 и 11 следующие условные обозначения используют для обозначения модифицированных нуклеотидов, направляющих групп и линкерных групп:

	A	=	аденозин-3'-фосфат
5	C	=	цитидин-3'-фосфат
	G	=	гуанозин-3'-фосфат
	U	=	уридин-3'-фосфат
	I	=	инозин-3'-фосфат
	a	=	2'-О-метиладенозин-3'-фосфат
10	as	=	2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
	c	=	2'-О-метилцитидин-3'-фосфат
	cs	=	2'-О-метилцитидин-3'-фосфоротиоат
	g	=	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат
	gs	=	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат
15	i	=	2'-О-метиинозин-3'-фосфат
	is	=	2'-О-метиинозин-3'-фосфоротиоат
	t	=	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
	ts	=	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
	u	=	2'-О-метилуридин-3'-фосфат
20	us	=	2'-О-метилуридин-3'-фосфоротиоат
	Af	=	2'-фтораденозин-3'-фосфат
	Afs	=	2'-фтораденозин-3'-фосфоротиоат
	Cf	=	2'-фторцитидин-3'-фосфат
	Cfs	=	2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат
25	Gf	=	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
	Gfs	=	2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат
	Tf	=	2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфат
	Tfs	=	2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфоротиоат
	Uf	=	2'-фторуридин-3'-фосфат
30	Ufs	=	2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат
	dT	=	2'-дезокситимидин-3'-фосфат
	A _{UNA}	=	2',3'-секо-аденозин-3'-фосфат
	A _{UNAS}	=	2',3'-секо-аденозин-3'-фосфоротиоат

- C_{UNA} = 2',3'-секо-цитидин-3'-фосфат
 C_{UNAS} = 2',3'-секо-цитидин-3'-фосфоротиоат
 G_{UNA} = 2',3'-секо-гуанозин-3'-фосфат
 G_{UNAS} = 2',3'-секо-гуанозин-3'-фосфоротиоат
- 5 U_{UNA} = 2',3'-секо-уридин-3'-фосфат
 U_{UNAS} = 2',3'-секо-уридин-3'-фосфоротиоат
 a_{2N} = см. таблицу 12
 a_{2Ns} = см. таблицу 12
 $(invAb)$ = инвертированный абазический дезоксирибонуклеотид -5'-фосфат, см. таблицу 12
- 10 $(invAb)s$ = инвертированный абазический дезоксирибонуклеотид -5'-фосфоротиоат, см. таблицу 12
 s = фосфоротиоатная связь
 p = концевой фосфат (в качестве синтезированного)
- 15 $vpdN$ = винилфосфонатдезоксирибонуклеотид
 $cPrpa$ = 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метиладенозин-3'-фосфат (см. таблицу 12)
 $cPrpas$ = 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротиоат (см. таблицу 12)
- 20 $cPrpu$ = 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин-3'-фосфат (см. таблицу 12)
 $cPrpus$ = 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метилуридин-3'-фосфоротиоат (см. таблицу 12)
 $(Alk-SS-C6)$ = см. таблицу 12
- 25 $(C6-SS-Alk)$ = см. таблицу 12
 $(C6-SS-C6)$ = см. таблицу 12
 $(6-SS-6)$ = см. таблицу 12
 $(C6-SS-Alk-Me)$ = см. таблицу 12
 (NH_2-C6) = см. таблицу 12
- 30 $(TriAlk14)$ = см. таблицу 12
 $(TriAlk14)s$ = см. таблицу 12
 $-C6-$ = см. таблицу 12
 $-C6s-$ = см. таблицу 12

-L6-C6- = см. таблицу 12

-L6-C6s- = см. таблицу 12

-Alk-сyHex- = см. таблицу 12

-Alk-сyHexs- = см. таблицу 12

5 (TA14) = см. таблицу 12 (структура (TriAlk14)s после конъюгации)

(TA14)s = см. таблицу 12 (структура (TriAlk14)s после конъюгации).

Как должно быть очевидно обычному специалисту в данной области, если не указано, что в последовательности олигомера присутствует иное (например фосфоротиоатная связь "s"), то нуклеотидные мономеры взаимно связаны 5'-3'-
10 фосфодиэфирными связями. Как должно быть очевидно обычному специалисту в данной области, включение фосфоротиоатной связи, указанной в модифицированных нуклеотидных последовательностях, представленных в настоящем описании, заменяет фосфодиэфирную связь, обычно присутствующую в олигонуклеотидах. Кроме того, обычному специалисту в
15 данной области должно быть очевидно, что концевой нуклеотид на 3'-конце данной олигонуклеотидной последовательности должен, как правило, иметь гидроксильную (-ОН) группу в соответствующем 3'-положении данного мономера вместо фосфатного остатка *ex vivo*. Кроме того, для указанных вариантов осуществления изобретения, представленных в настоящем описании,
20 при рассмотрении соответствующей цепи в 5' → 3' ориентации, инвертированные абазические остатки встраивают таким образом, что 3'-положение дезоксирибозы связывают с 3'-концом предшествующего мономера на соответствующей цепи (см., например, таблицу 12). Кроме того, обычному специалисту в данной области должно быть известно и очевидно, что хотя в
25 фосфоротиоатных химических структурах, представленных в настоящем описании, как правило, присутствует анион на атоме серы, под объем изобретения подпадают все фосфоротиоатные таутомеры (например, в которых атом серы имеет двойную связь и анион представляет собой атом кислорода). Если в настоящем документе явно не указано иное, то при описании агентов для РНКi
30 MUC5AC и композиций агентов для РНКi MUC5AC, указанных в настоящем описании, обычный специалист в данной области должен пользоваться указанными сведениями.

Конкретные примеры направляющих групп и линкерных групп, которые применяют для агентов для РНКi MUC5AC, представленных в настоящем описании, включают химические структуры, указанные в таблице 12. Каждая смысловая цепь и/или антисмысловая цепь, представленная в настоящем описании, может иметь любые направляющие группы или линкерные группы, перечисленные в настоящем описании, а также другие направляющие или линкерные группы, конъюгированные с 5'- и/или 3'-концом последовательности.

Таблица 3. Последовательности антисмысловых цепей агентов для РНКi MUC5AC

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10579-AS	usUfsusGfaUfgGfcCfuUfgGfaGfcAfgGfsu	1057	UUUGAUGGCCUUGGAGCAGGU	1517
AM10581-AS	asAfsusCfuUfgAfuGfgCfcUfuGfgAfgCfsa	1058	AAUCUUGAUGGCCUUGGAGCA	1518
AM10583-AS	usUfsusGfaAfcUfcGfgGfgCfuGfaGfgUfsu	1059	UUUGAACUCGGGGCUGAGGUU	1519
AM10585-AS	usGfsasUfgCfuGfcAfcUfgCfuUfcUfgGfsg	1060	UGAUGCUGCACUGCUUCUGGG	1520
AM10587-AS	usUfsasGfuCfgCfaGfaAfcAfgAfgGfgCfsa	1061	UUAGUCGCAGAACAGAGGGCA	1521
AM10589-AS	asGfsusAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfaGfgGfsc	1062	AGUAGUCGCAGAACAGAGGGC	1522
AM10591-AS	usUfsasGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfaGfsg	1063	UUAGUAGUCGCAGAACAGAGG	1523
AM10593-AS	usGfsusAfgUfaGfuCfgCfaGfaAfcAfgAfgsg	1064	UGUAGUAGUCGCAGAACAGAG	1524
AM10595-AS	usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1065	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM10597-AS	asUfsasGfuUfgUfaGfcAfgAfuGfgGfuGfsg	1066	AUAGUUGUAGCAGAUGGGUGG	1526
AM10599-AS	usUfscsCfaCfgUfcGfaAfcCfaCfuUfuGfsc	1067	UUCCACGUCGAACCACUUUGC	1527
AM10601-AS	usAfsasGfuCfcAfcGfuCfgAfaCfcAfcUfsc	1068	UAAGUCCACGUCGAACCACUC	1528
AM10603-AS	usGfsgsAfaGfuCfcAfcGfuCfgAfaCfcAfc	1069	UGGAAGUCCACGUCGAACCAC	1529
AM10605-AS	usGfsgsAfaGfU _{UNA} CfcAfcGfuCfgAfaCfcAfc	1070	UGGAAGUCCACGUCGAACCAC	1529
AM10739-AS	cPrpasAfsGsGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1071	AAGGUCUUGUAGUGGAAGCUG	1530
AM10741-AS	cPrpasAfsGsGfuCfU _{UNA} UfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1072	AAGGUCUUGUAGUGGAAGCUG	1530

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10743-AS	cPrpusAfscsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1073	UACCAGUGCUGAGCAUACUUC	1531
AM10744-AS	cPrpusAfscsCfaGfU _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1074	UACCAGUGCUGAGCAUACUUC	1531
AM10747-AS	cPrpusUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1075	UUUGAAGGUGUUGAAGAAGGC	1532
AM10764-AS	asGfsasUfgCfuGfgUfcUfuCfuUfgUfcCfsc	1076	AGAUGCUGGUCUUCUUGUCCC	1533
AM10766-AS	usGfsusUfgAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfsc	1077	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM10768-AS	usUfscsUfuGfuUfcAfgGfcAfaAfuCfaGfsc	1078	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM10770-AS	asUfsgsUfuGfuUfgUfaGfgUfuUfcCfuUfsg	1079	AUGUUGUUGUAGGUUUCCUUG	1536
AM10772-AS	asUfsgsAfuGfuUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfsc	1080	AUGAUGUUGUUGUAGGUUUCC	1537
AM10790-AS	usUfsgsAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfuUfsc	1081	UUGAUGAAGAUGCUGGUCUUC	1538
AM10792-AS	usGfsasUfcUfgGfuAfgUfuGfuAfgCfaGfsc	1082	UGAUCUGGUAGUUGUAGCAGC	1539
AM10794-AS	usCfscsUfgAfuCfuGfgUfaGfuUfgUfaGfsc	1083	UCCUGAUCUGGUAGUUGUAGC	1540
AM10796-AS	usAfsGsUfuGfuAfgCfaGfaUfgGfgUfgGfsg	1084	UAGUUGUAGCAGAUGGGUGGG	1541
AM10798-AS	usCfsasAfcAfcUfgGfaUfgCfgGfaUfcUfsc	1085	UCAACACUGGAUGC GGAUCUC	1542
AM10800-AS	usUfsgsUfuCfgAfuGfcUfcAfcCfuCfuGfsg	1086	UUGUUCGAUGCUCACCUCUGG	1543
AM10802-AS	usAfsusCfuUfgAfaGfgGfuCfcCfuGfcUfsg	1087	UAUCUUGAAGGGUCCUGCUG	1544
AM10804-AS	usCfsgsUfaGfuUfgAfgGfcAfcAfuCfuUfsg	1088	UCGUAGUUGAGGCACAUCUUG	1545
AM10806-AS	usCfsusCfgUfaGfuUfgAfgGfcAfcAfuCfsc	1089	UCUCGUAGUUGAGGCACAUC	1546

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10808-AS	asAfsGsgsGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1090	AAGGUCUUGUAGUGGAAGCUG	1530
AM10810-AS	usUfsusCfaGfgCfaGfgUfcUfcGfcUfgUfsc	1091	UUUCAGGCAGGUCUCGCUGUC	1547
AM10812-AS	usUfscsUfgAfaGfaUfgGfuGfaCfGUfgUfsg	1092	UUCUGAAGAUGGUGACGUUGG	1548
AM10814-AS	usGfsusCfuGfaAfgAfuGfgUfgAfcGfuUfsg	1093	UGUCUGAAGAUGGUGACGUUG	1549
AM10816-AS	usGfsgsAfaGfU _{UNA} CfaUfcGfgCfcUfgGfaUfsg	1094	UGGAAGUCAUCGGCCUGGAUG	1550
AM10818-AS	usUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1095	UUUGAAGGUGUUGAAGAAGGC	1532
AM10821-AS	usGfscsAfgUfuCfGafgUfaGfuAfgGfuUfsc	1096	UGCAGUUCGAGUAGUAGGUUC	1551
AM10823-AS	usUfsusGfgAfgCfaGfgUfgGfuCfcCfuGfsu	1097	UUUGGAGCAGGUGGUCCCUGU	1552
AM10825-AS	usCfsusUfgAfuGfgCfcUfuGfgAfgCfaGfsg	1098	UCUUGAUGGCCUUGGAGCAGG	1553
AM10827-AS	usUfsgsUfcAfuCfGUfgGfuUfcCfaCfaUfsg	1099	UUGUCAUCGUGGUUCCACAUG	1554
AM10829-AS	asCfsasGfaAfgCfaGfaGfgUfcUfuGfcCfsu	1100	ACAGAAGCAGAGGUCUUGCCU	1555
AM10831-AS	usCfsasGfuUfgGfuGfcAfgUfcUfgUfgGfsa	1101	UCAGUUGGUGCAGUCUGUGGA	1556
AM10833-AS	usCfsasGfuAfcAfgUfgAfaGfgCfaCfuGfsc	1102	UCAGUACAGUGAAGGCACUGC	1557
AM10835-AS	usGfscsUfgUfuGfaAfgUfuCfcCfaCfaGfsc	1103	UGCUGUUGAAGUUCCCACAGC	1558
AM10837-AS	usGfsasUfgCfuGfuUfgAfaGfuUfcCfcAfc	1104	UGAUGCUGUUGAAGUUCCCAC	1559
AM10839-AS	usGfsgsUfcUfuGfaAfgGfuGfuUfgAfaGfsc	1105	UGGUCUUGAAGGUGUUGAAGC	1560
AM10841-AS	asAfsGsgsCfuGfuUfcCfuGfaUfgUfuGfgGfsg	1106	AAGCUGUUCCUGAUGUUGGGG	1561

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10843-AS	asCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfuAfgUfaGfsg	1107	ACAUGCAGUUCGAGUAGUAGG	1562
AM10845-AS	usAfsasGfcCfaAfcAfcUfgCfaGfgUfgAfsc	1108	UAAGCCAACACUGCAGGUGAC	1563
AM10847-AS	usUfsgsUfaAfcAfgGfuCfaUfgUfcCfaGfsc	1109	UUGUAACAGGUCAUGUCCAGC	1564
AM10849-AS	usCfsgsUfuGfaAfgCfuGfuAfgCfuCfuGfsc	1110	UCGUUGAAGCUGUAGCUCUGC	1565
AM11065-AS	usAfscsCfaGfU _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1111	UACCAGUGCUGAGCAUACUUC	1531
AM11264-AS	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsg	1112	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566
AM11266-AS	cPrpusGfsgsAfuCfU _{UNA} CfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsg	1113	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566
AM11268-AS	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaGfsg	1114	UGUCAAAACCACUUGGUCCAGG	1567
AM11271-AS	cPrpusUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuCfsg	1115	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM11272-AS	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfucucsg	1116	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM11275-AS	usAfsgsUfaCfaGfuGfaAfgGfcAfcUfgCfsu	1117	UAGUACAGUGAAGGCACUGCU	1569
AM11277-AS	usUfscsGfaAfgCfuGfuUfcCfuGfaUfgUfsc	1118	UUCGAAGCUGUUCUGAUGUC	1570
AM11279-AS	usCfsusUfgUfuCfaGfgCfaAfaUfcAfgCfsc	1119	UCUUGUUCAGGCAAUCAGCC	1571
AM11281-AS	usCfsasCfcAfaAfgUfgGfuUfgUfcCfuGfsg	1120	UCACCAAAGUGGUUGUCCUGG	1572
AM11283-AS	usAfsgsCfaGfaGfgUfuGfuUfcUfgGfuUfsg	1121	UAGCAGAGGUUGUUCUGGUUG	1573
AM11285-AS	usAfsgsAfuUfgUfgCfuGfgUfuGfuAfgCfsg	1122	UAGAUUGUGCUGGUUGUAGCG	1574
AM11287-AS	usAfsgsAfaGfuUfgUfgCfuGfgUfuGfuGfsg	1123	UAGAAGUUGUGCUGGUUGUGG	1575

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11289-AS	usUfsusGfuCfaCfcAfaAfgUfgGfuUfgUfsc	1124	UUUGUCACCAAAGUGGUUGUC	1576
AM11291-AS	usAfsGsgsAfgGfuUfgUfgUfuGfgUfuGfuAfsG	1125	UAGAGGUUGUGUUGGUUGUAG	1577
AM11293-AS	usCfsusAfgUfuGfuAfgGfaGfcAfgAfgGfsu	1126	UCUAGUUGUAGGAGCAGAGGU	1578
AM11401-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM11403-AS	usUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1128	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11404-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1129	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11405-AS	cPrpusUfsgsuaguagucAfcAfgAfacagsc	1130	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11462-AS	cPrpusCfsasuaguuguaGfcAfcAfugggsu	1131	UCAUAGUUGUAGCACAUGGGU	1580
AM11464-AS	cPrpusGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgGfsu	1132	UGUUGUUGAAGAUGAUCUGGU	1581
AM11465-AS	cPrpusGfsusuguugaagAfuGfaUfcuggsu	1133	UGUUGUUGAAGAUGAUCUGGU	1581
AM11467-AS	cPrpusGfsusUfgAfaGfuUfaCfcAfcAfgAfgCfsc	1134	UGUUGAAGUUACCACAGAGCC	1582
AM11469-AS	cPrpusAfsGscsUfuUfuCfaUfuCfuCfcAfcGfcUfsc	1135	UACUUUUCAUUCUCCACGCUC	1583
AM11471-AS	cPrpusAfsGsgsCfaUfaCfuUfuUfcAfuUfcUfcCfsc	1136	UAGCAUACUUUUCAUUCUCCC	1584
AM11473-AS	cPrpusCfsasUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfsG	1137	UCAUACAUGCAGUUCGAGAAG	1585
AM11475-AS	cPrpusGfsusCfaUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfsc	1138	UGUCAUACAUGCAGUUCGAGC	1586
AM11477-AS	cPrpusUfsgsUfcAfuAfcAfuGfcAfgUfuCfgAfsG	1139	UUGUCAUACAUGCAGUUCGAG	1587
AM11479-AS	cPrpusUfsasGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfuGfsg	1140	UUAGUAGUCACAGAACAGUGG	1588

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11481-AS	cPrpusGfsusAfgUfaGfuCfaCfaGfaAfcAfgUfsg	1141	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11495-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcicAfgAfaCfaGfsc	1142	UUGUAGUAGUCICAGAACAGC	1590
AM11496-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcgcAfgAfaCfaGfsc	1143	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM11498-AS	asCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfgAfaGfsg	1144	ACAUGCAGUUCGAGAAGAAGG	1591
AM11499-AS	cPrpasCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfgAfaGfsg	1145	ACAUGCAGUUCGAGAAGAAGG	1591
AM11740-AS	cPrpasUfsasGfuUfgUfaGfcAfcAfuGfgGfuGfsg	1146	AUAGUUGUAGCACAUGGGUGG	1592
AM11741-AS	cPrpasUfsasguuguagcAfcAfuGfggugsg	1147	AUAGUUGUAGCACAUGGGUGG	1592
AM11742-AS	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasg	1148	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566
AM11745-AS	cPrpusUfsgsuuguugaaGfaUfgAfucucsg	1149	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM11821-AS	cPrpusGfsusAfguagucaCfaGfaAfcagusg	1150	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11823-AS	cPrpusGfsusaguagucaCfaGfaAfcagusg	1151	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11825-AS	cPrpusGfsusaguagucaCfaGfaAfcagusc	1152	UGUAGUAGUCACAGAACAGUC	1593
AM11971-AS	usGfsgsUfuCfaGfgAfaCfaCfuUfcCfcCfsa	1153	UGGUUCAGGAACACUCCCCA	1594
AM11973-AS	usCfsasAfcAfcUfgCfaGfgUfgAfuGfuCfsc	1154	UCAACACUGCAGGUGAUGUCC	1595
AM11975-AS	usAfsusGfuCfgUfcGfaAfgUfuCfcCfaCfsa	1155	UAUGUCGUCGAAGUCCCCACA	1596
AM11977-AS	usAfsusCfuUfgUfcCfuCfaUfcAfaAfgAfc	1156	UAUCUUGUCCUCAUCAAGAC	1597
AM11979-AS	usUfscsGfuGfuGfgUfaGfaUfgAfcGfuCfsc	1157	UUCGUGUGGUAGAUGACGUCC	1598

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11982-AS	asUfsusUfcUfgCfcAfaGfaGfgAfgGfuGfsc	1158	AUUUCUGCCAAGAGGAGGUGC	1599
AM11984-AS	usGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfcGfsu	1159	UGUUGUUGAAGAUGAUCUCGU	1600
AM11986-AS	usUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfucucsg	1160	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM12158-AS	usGfsusUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfcUfuGfsc	1161	UGUUGUUGUAGGUUUCCUUGC	1601
AM12159-AS	cPrpusGfsusUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfcUfuGfsc	1162	UGUUGUUGUAGGUUUCCUUGC	1601
AM12161-AS	usGfsusuguuguagGfuUfuCfcuugsc	1163	UGUUGUUGUAGGUUUCCUUGC	1601
AM12162-AS	cPrpusGfsusuguuguagGfuUfuCfcuugsc	1164	UGUUGUUGUAGGUUUCCUUGC	1601
AM12163-AS	cPrpusUfscsUfuGfuUfcAfgGfcAfaAfuCfaGfsc	1165	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12165-AS	usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc	1166	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12166-AS	cPrpusUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc	1167	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12167-AS	cPrpusUfscsuugU _{UNA} ucagGfcAfaAfucagsc	1168	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12169-AS	cPrpusCfsusUfgUfuCfaGfgCfaAfaUfcAfgCfsc	1169	UCUUGUUCAGGCAAUCAGCC	1571
AM12171-AS	usCfsusuguucaggCfaAfaUfcagcsc	1170	UCUUGUUCAGGCAAUCAGCC	1571
AM12172-AS	cPrpusCfsusuguucaggCfaAfaUfcagcsc	1171	UCUUGUUCAGGCAAUCAGCC	1571
AM12173-AS	cPrpusGfsusUfgAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfsc	1172	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM12175-AS	usGfsusugaugaagAfuGfcUfggucsc	1173	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM12176-AS	cPrpusGfsusugaugaagAfuGfcUfggucsc	1174	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM12177-AS	cPrpusGfsusugaU _{UNA} gaagAfuGfcUfggucsc	1175	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM12178-AS	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucsg	1176	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM12180-AS	cPrpusUfsgsUfuguU _{UNA} gaaGfaUfgAfucucsg	1177	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM12181-AS	cPrpusUfsgsUfU _{UNA} guugaaGfaUfgAfucucsg	1178	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM12182-AS	cPrpusUfsgsiuguugaaGfaUfgAfucucsg	1179	UUGIUGUUGAAGAUGAUCUCG	1602
AM12189-AS	asUfscsUfuGfuCfcUfcAfuCfaAfaGfaUfsg	1180	AUCUUGUCCUCAUCAAGAUG	1603
AM12191-AS	usCfsasUfcUfuGfuCfcUfcAfuCfaAfaGfsc	1181	UCAUCUUGUCCUCAUCAAGC	1604
AM12193-AS	usCfsusAfgUfuGfuAfgGfaGfcAfgAfgAfc	1182	UCUAGUUGUAGGAGCAGAGAC	1605
AM12195-AS	usAfsGsUfuGfuAfgAfaGfcAfgAfgGfuUfsg	1183	UAGUUGUAGAAGCAGAGGUUG	1606
AM12197-AS	usAfsGsAfaGfuUfgUfgCfuGfgUfuAfuAfc	1184	UAGAAGUUGUGCUGGUUAUAG	1607
AM12516-AS	usUfsgsuaguagucGfcAfgAfacagsc	1185	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM12519-AS	usUfsgsuagU _{UNA} agucGfcAfgAfacagsc	1186	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM12608-AS	usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsg	1187	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGG	1608
AM12609-AS	usUfscsuuGfuucagGfcAfaAfucagsc	1188	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12610-AS	usUfscsUfuguucagGfcAfaAfucagsc	1189	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12611-AS	usUfscsuuguU _{UNA} cagGfcAfaAfucagsc	1190	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535
AM12612-AS	cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc	1191	UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC	1535

ID антисмысловой цепи	Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM08569-AS	usGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsG	1716	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566
AM07104-AS	usUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuCfsG	1717	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568

Таблица 4. Последовательности антисмысловых цепей агентов для RNKi MUC5AC (показаны без линкеров, конъюгатов или копирующих фрагментов)

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10578-SS-NL	asccugcucCfAfAfgiccaucaaa	1192	ACCUGCUCCAAGICCAUCAAAA	1609
AM10580-SS-NL	usgcuccaaGfGfCfcucaaagauu	1193	UGCUGCAAGGCCAUAAGAUU	1610
AM10582-SS-NL	asaccucagCfUfCfcgaguucaaa	1194	AACCUCAGCUCGAGUUCAAA	1611
AM10584-SS-NL	csccagaagCfAfGfugcaicauca	1195	CCCAGAAGCAGUGCAICAUCA	1612
AM10586-SS-NL	usgcccucuGfUfUfcugciacuaa	1196	UGCCCUCUGUUCUGCIACUAA	1613
AM10588-SS-NL	gscuccucugUfUfCfuicgacuacu	1197	GCCCUCUGUUCUICGACUACU	1614
AM10590-SS-NL	cscucuguuCfUfGfGfcgacuacuaa	1198	CCUCUGUUCUGCGACUACUAA	1615
AM10592-SS-NL	csucuguucUfGfCfcgacuacuaca	1199	CUCUGUUCUGCGACUACUACA	1616
AM10594-SS-NL	gscuguucuGfCfGfacuacuacaa	1200	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM10596-SS-NL	cscacccauCfUfGfcuacaacuau	1201	CCACCCAUCUGCUACAACUAU	1618
AM10598-SS-NL	gscaaagugGfUfUfcgaciuggaa	1202	GCAAAGUGGUUCGACTUGGAA	1619
AM10600-SS-NL	gsagugguuCfGfAfcgugiacuua	1203	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620
AM10602-SS-NL	gsugguucgAfCfGfugiacuucca	1204	GUGGUUCGACGUGIACUCCA	1621
AM10604-SS-NL	gsugguucgAfCfGfuggacuucca	1205	GUGGUUCGACGUGGACUCCA	1622
AM10738-SS-NL	csagcuuccAfCfUfacaaiaccuu	1206	CAGCUUCCACUACAIAACCUU	1623
AM10740-SS-NL	csagcuuccAfCfUfacaagaccuu	1207	CAGCUUCCACUACAAGACCUU	1624
AM10742-SS-NL	gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiua	1208	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10745-SS-NL	gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiua	1209	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM10746-SS-NL	gsccuucuuCfAfAfcaccuucuaaa	1210	GCCUUCUUCAACACCUUCAAA	1627
AM10748-SS-NL	gsccuucuuCfAfAfcacuucuaaa	1211	GCCUUCUUCAACAUCUUCAAA	1628
AM10749-SS-NL	gsccuucuuCfAfAfcacuucuaaa	1212	GCCUUCUUCAACACUUCAAA	1629

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10763-SS-NL	gsggacaagAfAfGfaccaicaucu	1213	GGGACAAGAAGACCAICAUCU	1630
AM10765-SS-NL	gsgaccagcAfUfCfuucaucaaca	1214	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM10767-SS-NL	gscugauuuGfCfCfugaacaagaa	1215	GCUGAUUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM10769-SS-NL	csa_2NaggaaaCfCfUfacaacaacau	1216	C (A ^{2N}) AGGAAACCUACAACAACAU	1633
AM10771-SS-NL	gsgaaaccuAfCfAfacaacaucou	1217	GGAAACCUACAACAACAUCAU	1634
AM10789-SS-NL	gsa_2NagaccaGfCfAfucuucauca	1218	G (A ^{2N}) AGACCAGCAUCUUCAUCA	1635
AM10791-SS-NL	gscugcuacAfAfCfuacciaiuca	1219	GCUGCUACAACUACCAIAUCA	1636
AM10793-SS-NL	gscuacaacUfAfCfcagaucaiga	1220	GCUACAACUACCAGAUCAIGA	1637
AM10795-SS-NL	cscacccaUfCfUfgcuacaacua	1221	CCCACCCAUCUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS-NL	gsagaucgcCfAfUfccaguiiuga	1222	GAGAUCCGCAUCCAGUIIUGA	1639
AM10799-SS-NL	cscagagguGfAfGfcauciaaaca	1223	CCAGAGGUGAGCAUCIAACAA	1640
AM10801-SS-NL	csagcagggAfCfCfcuucaagaua	1224	CAGCAGGGACCCUUCAAGUA	1641
AM10803-SS-NL	csa_2NagauguGfCfCfucaacuacia	1225	C (A ^{2N}) AGAUGUGCCUCAACUACIA	1642
AM10805-SS-NL	gsgaugugcCfUfCfaacuaciaga	1226	GGAUGUGCCUCAACUACIAGA	1643
AM10807-SS-NL	csagcuuccAfCfUfacaaiacuu	1227	CAGCUUCCACUACAAIACCUU	1623
AM10809-SS-NL	gsacagcgaGfAfCfcugcuugaaa	1228	GACAGCGAGACCUGCUUGAAA	1644
AM10811-SS-NL	csaacgucAfCfCfaucuucagaa	1229	CCAACGUCACCAUCUUCAGAA	1645
AM10813-SS-NL	csa_2NacgucaCfCfAfucuucaiaa	1230	C (A ^{2N}) ACGUCACCAUCUUCAIACA	1646
AM10815-SS-NL	csauccaggCfCfGfaugacuucca	1231	CAUCCAGGCCGAUGACUUGCCA	1647
AM10817-SS-NL	gscuuuuCfAfAfcacuucaaaa	1232	GCCUUCUUC AACCCUUCAAA	1627
AM10819-SS-NL	gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiua	1233	G (A ^{2N}) AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10820-SS-NL	gsa_2NaccuacUfAfCfucgaacuica	1234	G (A ^{2N}) ACCUACUACUCGAACUICA	1648
AM10822-SS-NL	ascagggacCfAfCfcugcuucaaaa	1235	ACAGGGACCACCUGCUUCAAA	1649
AM10824-SS-NL	cscugcuuccAfAfGfgcuaucaaga	1236	CCUGCUCCAAGGCUAUCAAGA	1650

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10826-SS-NL	csa_2NuguggaAfCfCfacgauiacaa	1237	C (A ^{2N}) UGUGGAACCACGAUIACAA	1651
AM10828-SS-NL	asggcaagaCfCfUfcugcuucuiu	1238	AGGCAAGACCUCUGCUUCUIU	1652
AM10830-SS-NL	usccacagaCfUfGfcaccaacuaia	1239	UCCACAGACUGCACCAACUIA	1653
AM10832-SS-NL	gscagugccUfUfCfacuguacuia	1240	GCAGUGCCUUCACUGUACUIA	1654
AM10834-SS-NL	gscugugggAfAfCfuucaacaica	1241	GCUGUGGGAACUUCAACAICA	1655
AM10836-SS-NL	gsugggaacUfUfCfaacaicauca	1242	GUGGGAACUUCAACAICAUCA	1656
AM10838-SS-NL	gscuucaacAfCfCfuucaaiacca	1243	GCUUCAACACCUUCAAIACCA	1657
AM10840-SS-NL	cscccaacaUfCfAfGgaacaicuu	1244	CCCCAACAU CAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS-NL	cscuacuacUfCfGfaacuicaugu	1245	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659
AM10844-SS-NL	gsucaccugCfAfGfuguugicuaa	1246	GUCACCUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS-NL	gscuggacaUfGfAfccuguuacaa	1247	GCUGGACAUGACCUGUUAACAA	1661
AM10848-SS-NL	gscagagcuAfCfAfGcuucaacia	1248	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11066-SS-NL	gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiua	1249	G (A ^{2N}) AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM11263-SS-NL	csugcuacaAfCfUfaugagaacca	1250	CUGCUACAACUAUGAGAUGCA	1663
AM11265-SS-NL	csugcuacaAfCfUfaugaiacca	1251	CUGCUACAACUAUGAIAUGCA	1664
AM11267-SS-NL	cscuggaccAfAfGfuguuugaca	1252	CCUGGACCAAGUGGUUUGACA	1665
AM11269-SS-NL	cscuggaccAfAfGfuguuuiaca	1253	CCUGGACCAAGUGGUUIIACA	1666
AM11270-SS-NL	csgagaucaUfCfUfucaacaacaa	1254	CGAGAUCAUCUUCAACAACAA	1667
AM11274-SS-NL	asgcagugcCfUfUfcacuguacua	1255	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS-NL	gsacaucagGfAfAfGcagcuuciaa	1256	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS-NL	gsgcugauuUfGfCfcugaacaaga	1257	GGCUGAUUUGCCUGAACAAGA	1670
AM11280-SS-NL	cscaggacaAfCfCfacuuuiguga	1258	CCAGGACAACCACUUUIGUGA	1671
AM11282-SS-NL	csaaccagaAfCfAfaccucuicua	1259	CAACCAGAACAACCUCUICUA	1672
AM11284-SS-NL	csgcuacaaCfCfAfGcacaauca	1260	CGCUACAACCAGCACAUCUA	1673

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11286-SS-NL	cscacaaccAfGfCfacaacuucua	1261	CCACAACCAGCACAACUUCUA	1674
AM11288-SS-NL	gsacaaccaCfUfUfuggugacaaa	1262	GACAACCACUUUGGUGACAAA	1675
AM11290-SS-NL	csuacaaccAfAfCfacaacuucua	1263	CUACAACCAACACAACUUCUA	1676
AM11292-SS-NL	ascucugcUfCfCfuacaacuaga	1264	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11400-SS-NL	gscuguucuGfCfGfacuacuacaa	1265	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM11402-SS-NL	gscuguucuGfUfGfacuacuacaa	1266	GCUGUUCUGUGACUACUACAA	1678
AM11463-SS-NL	ascagaucAfUfCfuucaacaaca	1267	ACCAGAUCAUCUUCAACAACA	1679
AM11466-SS-NL	gsgcucuguGfGfUfaacuuaaca	1268	GGCUCUGUGGUAACUUCAACA	1680
AM11468-SS-NL	gsagcguggAfGfAfaugaaaagua	1269	GAGCGUGGAGAAUGAAAAGUA	1681
AM11470-SS-NL	gsggagaauGfAfAfaugaugcua	1270	GGGAGAAUGAAAAGUAUGCUA	1682
AM11472-SS-NL	csuucucgaAfCfUfgcauguauga	1271	CUUCUCGAACUGCAUGUAUGA	1683
AM11474-SS-NL	gscucgaacUfGfCfaugaugaca	1272	GCUCGAACUGCAUGUAUGACA	1684
AM11476-SS-NL	csucgaacuGfCfAfugaugacaa	1273	CUCGAACUGCAUGUAUGACAA	1685
AM11478-SS-NL	cscacuguuCfUfGfugacuacuua	1274	CCACUGUUCUGUGACUACUAA	1686
AM11480-SS-NL	csacuguucUfGfUfgacuacuaca	1275	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11497-SS-NL	cscuucuucUfCfGfaacuicaugu	1276	CCUUCUUCUGAACUICAUGU	1688
AM11739-SS-NL	cscaccgauGfUfGfcaacaacuau	1277	CCACCCAUGUGCUACAACUAU	1689
AM11743-SS-NL	csugcuaCfaAfcUfaugaiaucca	1278	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11744-SS-NL	csgagauCfaUfcUfucaacaacaa	1279	CGAGAUCAUCUUCAACAACAA	1667
AM11822-SS-NL	csacuguUfcUfgUfgacuacuaca	1280	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11824-SS-NL	gsacuguUfcUfgUfgacuacuaca	1281	GACUGUUCUGUGACUACUACA	1690
AM11970-SS-NL	usggggaagUfGfUfuccuiaacca	1282	UGGGGAAGUGUUCUUAACCA	1691
AM11972-SS-NL	gsgacaucaCfCfUfgcaguiuuga	1283	GGACAUCACCUGCAGUIUUGA	1692
AM11974-SS-NL	usgugggaaCfUfUfcgaciacaau	1284	UGUGGGAACUUCGACTACAUA	1693

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11976-SS-NL	gsucuuugaUfGfAfggacaagaua	1285	GUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1694
AM11978-SS-NL	gsgacgucaUfCfUfaccacaciaa	1286	GGACGUCAUCUACCCACACIAA	1695
AM11980-SS-NL	csugcuacaAfCfUfaugaiiaucca	1287	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11981-SS-NL	gscaccuccUfCfUfugicagaaau	1288	GCACCUCUCUUGICAGAAAU	1696
AM11983-SS-NL	ascgagaucaAfUfCfuucaacaaca	1289	ACGAGAUCUUCUUAACAACA	1697
AM11985-SS-NL	csgagaucaUfCfUfucaacaacaa	1290	CGAGAUCUUCUUAACAACA	1667
AM12157-SS-NL	gscaaggaaAfCfCfuacaacaaca	1291	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12160-SS-NL	gscaaggAfaAfcCfuacaacaaca	1292	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12164-SS-NL	gscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1293	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM12168-SS-NL	gscugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaa	1294	GCUGAUUUGCCUG (A ^{2N}) ACAAGAA	1699
AM12170-SS-NL	gsgcugaUfuUfgCfcugaacaaga	1295	GGCUGAUUUGCCUGAACAAGA	1670
AM12174-SS-NL	gsgaccaGfcAfuCfuucaucaaca	1296	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM12179-SS-NL	csgagaucaUfCfUfuca_2Nacaacaa	1297	CGAGAUCUUCUUC (A ^{2N}) ACAACAA	1700
AM12188-SS-NL	csaucuuugAfUfGfaggacaagau	1298	CAUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1701
AM12190-SS-NL	gscuuugauGfAfGfgacaagauga	1299	GCUUUGAUGAGGACAAGAUGA	1702
AM12192-SS-NL	gsucucugcUfCfCfuacaacuaga	1300	GUCUCUGCUCCUACAACUAGA	1703
AM12194-SS-NL	csaaccucuGfCfUfucuacaacua	1301	CAACCUCUGCUUCUACAACUA	1704
AM12196-SS-NL	csua_2NuaaccAfGfCfacaacuucua	1302	CU (A ^{2N}) UAACCAGCACAACUUCUA	1705
AM12198-SS-NL	csuauaaccAfGfCfacaacuucua	1303	CUAUAACCAGCACAACUUCUA	1706
AM12515-SS-NL	gscuguucuGfcGfaCfuacuacaa	1304	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12517-SS-NL	gscuguuCfuGfcGfacuacuacaa	1305	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12518-SS-NL	gscuguucuGfcGfacuacuacaa	1306	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12520-SS-NL	gscuguuuuGfcGfacuacuacaa	1307	GCUGUUUUGCGACUACUACAA	1707
AM12521-SS-NL	gscuguucuGfcGfauacuacaa	1308	GCUGUUCUGCGAUUACUACAA	1708

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM12522-SS-NL	gscuguucuGfcGfacuauuacaa	1309	GCUGUUCUGCGACUAAUACAA	1709
AM12523-SS-NL	gscuguucuGfcGfAfcuacuacaa	1310	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12605-SS-NL	gscugauuuGfcCfugaacaagaa	1311	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12606-SS-NL	gscugauuuGfcCfuGfaacaagaa	1312	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12607-SS-NL	cscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1313	CCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1710
AM12715-SS-NL	csgagaucaUfCfUfucaacaacaa	1314	CGAGAUCAUCUACAACAACAA	1667
AM13074-SS-NL	gscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1315	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM14080-SS-NL	gscuguucuGfCfGfacuacuacaa	1316	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM14081-SS-NL	gscugguucuGfCfGfacuacuacaa	1317	GCUGGUUCUGCGACUACUACAA	1711
AM14084-SS-NL	gscguucuGfCfGfacuacuacaa	1318	GCGUUCUGCGACUACUACAA	1712

(A^{2N}) = нуклеотид, содержащий 2-аминоаденин; I = гипоксантиновый (инозиновый) нуклеотид

** Для конструкций, представленных выше в таблице 4, копирующий фрагмент, такой, например, как (InvAb) или s(InvAb), или конъюгат, как правило, локализован на 3'-конце представленной модифицированной последовательности смысловой цепи (см., например, таблицу 5, ниже).

Таблица 5. Последовательности смысловых цепей агентов для РНКi MUC5AC (показаны с линкером TriAlk14 (см. в таблице 12 информацию о структурах)).

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10578-SS	(TriAlk14)accugcucCfAfAfgiccaucaaaas(invAb)	1319	ACCUGCUCCAAGICCAUCAAAA	1609
AM10580-SS	(TriAlk14)ugcuccaaGfGfCfcaucaagauus(invAb)	1320	UGCUGCAAGGCCAUGAAGAUU	1610
AM10582-SS	(TriAlk14)aaccucagCfUfCfcgaguucaaaas(invAb)	1321	AACCUCAGCUCGAGUUCAAA	1611
AM10584-SS	(TriAlk14)cccagaagCfAfGfugcaicaucas(invAb)	1322	CCCAGAAGCAGUGCAICAUCA	1612
AM10586-SS	(TriAlk14)ugcccucuGfUfUfcugciacuaas(invAb)	1323	UGCCCUCUGUUCUGCTACUAA	1613
AM10588-SS	(TriAlk14)gccucugUfUfCfuicgacuacus(invAb)	1324	GCCCUCUGUUCUICGACUACU	1614
AM10590-SS	(TriAlk14)ccucuguuCfUfGfCgacuacuaas(invAb)	1325	CCUCUGUUCUGCGACUACUAA	1615
AM10592-SS	(TriAlk14)cucuguucUfGfCfCgacuacuacas(invAb)	1326	CUCUGUUCUGCGACUACUACA	1616
AM10594-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1327	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM10596-SS	(TriAlk14)ccacccauCfUfGfcuacaacuaus(invAb)	1328	CCACCCAUCUGCUACAACUAU	1618
AM10598-SS	(TriAlk14)gcaaagugGfUfUfcgaciuggaas(invAb)	1329	GCAAAGUGGUUCGACTIUGGAA	1619
AM10600-SS	(TriAlk14)gagugguuCfGfAfcgugiacuuas(invAb)	1330	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620
AM10602-SS	(TriAlk14)gugguucgAfCfGfugiacuuccas(invAb)	1331	GUGGUUCGACGUGIACUCCA	1621
AM10604-SS	(TriAlk14)gugguucgAfCfGfuggacuuccas(invAb)	1332	GUGGUUCGACGUGGACUCCA	1622
AM10738-SS	(TriAlk14)csagcuuccAfCfUfacaaiaccuus(invAb)	1333	CAGCUUCCACUACAIAACCUU	1623
AM10740-SS	(TriAlk14)csagcuuccAfCfUfacaagaccuus(invAb)	1334	CAGCUUCCACUACAAGACCUU	1624

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10742-SS	(TriAlk14)gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas (invAb)	1335	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10745-SS	(TriAlk14)gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas (invAb)	1336	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM10746-SS	(TriAlk14)gscuucuuCfAfAfcacuucaas (invAb)	1337	GCCUUCUUCAACACCUUCAA	1627
AM10748-SS	(TriAlk14)gscuucuuCfAfAfcacuucaas (invAb)	1338	GCCUUCUUCAACAUUUCAA	1628
AM10749-SS	(TriAlk14)gscuucuuCfAfAfcacuucaas (invAb)	1339	GCCUUCUUCAACACUUCAA	1629
AM10763-SS	(TriAlk14)gggacaagAfAfGfaccaicaucus (invAb)	1340	GGGACAAGAAGACCAICAUCU	1630
AM10765-SS	(TriAlk14)ggaccagcAfUfCfuucaucaacas (invAb)	1341	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM10767-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfCfCfugaacaagaas (invAb)	1342	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM10769-SS	(TriAlk14)ca_2NaggaaaCfCfUfacaacaacaus (invAb)	1343	C(A ^{2N})AGGAAACCUACAACAACAU	1633
AM10771-SS	(TriAlk14)ggaaaccuAfCfAfacaacaucous (invAb)	1344	GGAAACCUACAACAACAUCAU	1634
AM10789-SS	(TriAlk14)ga_2NagaccaGfCfAfucuucaucaas (invAb)	1345	G(A ^{2N})AGACCAGCAUCUUCAUCA	1635
AM10791-SS	(TriAlk14)gcugcuacAfAfCfuaccaiaucas (invAb)	1346	GCUGCUACAACUACCAIAUCA	1636
AM10793-SS	(TriAlk14)gcuacaacUfAfCfcagaucaigas (invAb)	1347	GCUACAACUACCAGAUCAIGA	1637
AM10795-SS	(TriAlk14)cccaccaUfCfUfgcuacaacuas (invAb)	1348	CCCACCAUCUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS	(TriAlk14)gagauccgCfAfUfccaguiiuugas (invAb)	1349	GAGAUCCGCAUCCAGUIIUUGA	1639
AM10799-SS	(TriAlk14)ccagagguGfAfGfcauciaacaas (invAb)	1350	CCAGAGGUGAGCAUCIAACAA	1640
AM10801-SS	(TriAlk14)cagcagggAfCfCfcuucaagauas (invAb)	1351	CAGCAGGGACCCUUCAAGAU	1641
AM10803-SS	(TriAlk14)ca_2NagauguGfCfCfucaacuacias (invAb)	1352	C(A ^{2N})AGAUGUGCCUCAACUACIA	1642

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10805-SS	(TriAlk14)ggaugugcCfUfCfaacuaciagas (invAb)	1353	GGAUGUGCCUCAACUACIAGA	1643
AM10807-SS	(TriAlk14)cagcuuccAfCfUfacaaiaccuus (invAb)	1354	CAGCUUCCACUACAACAIACCUU	1623
AM10809-SS	(TriAlk14)gacagcgaGfAfCfcugcuugaaas (invAb)	1355	GACAGCGAGACCUGCUUGAAA	1644
AM10811-SS	(TriAlk14)ccaacgucAfCfCfaucuucagaas (invAb)	1356	CCAACGUCACCAUCUUCAGAA	1645
AM10813-SS	(TriAlk14)ca_2NacgucaCfCfAfucuucaiacas (invAb)	1357	C(A ^{2N})ACGUCACCAUCUUCAIACA	1646
AM10815-SS	(TriAlk14)cauccaggCfCfGfaugacuuccas (invAb)	1358	CAUCCAGGCCGAUGACUUCCA	1647
AM10817-SS	(TriAlk14)gccuucuuCfAfAfaccuucaaaas (invAb)	1359	GCCUUCUUCAACACCUUCAAA	1627
AM10819-SS	(TriAlk14)ga_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas (invAb)	1360	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10820-SS	(TriAlk14)ga_2NaccuacUfAfCfucgaacuicas (invAb)	1361	G(A ^{2N})ACCUACUACUCGAACUICA	1648
AM10822-SS	(TriAlk14)acagggacCfAfCfcugcuucaaaas (invAb)	1362	ACAGGGACCACCUGCUUCAAA	1649
AM10824-SS	(TriAlk14)ccugcuccAfAfGfgcuaaucaagas (invAb)	1363	CCUGCUCCAAGGCUAUCAAGA	1650
AM10826-SS	(TriAlk14)ca_2NuguggaAfCfCfacgauiaacaas (invAb)	1364	C(A ^{2N})UGUGGAACCACGAUIACAA	1651
AM10828-SS	(TriAlk14)aggcaagaCfCfUfcugcuucuius (invAb)	1365	AGGCAAGACCUCUGCUUCUIU	1652
AM10830-SS	(TriAlk14)uccacagaCfUfGfcaccaacuias (invAb)	1366	UCCACAGACUGCACCAACUIA	1653
AM10832-SS	(TriAlk14)gcagugccUfUfCfacuguacuias (invAb)	1367	GCAGUGCCUUCACUGUACUIA	1654
AM10834-SS	(TriAlk14)gcugugggAfAfCfuucaacaicas (invAb)	1368	GCUGUGGGAACUUCAACAICA	1655
AM10836-SS	(TriAlk14)gugggaacUfUfCfaacaicaucas (invAb)	1369	GUGGGAACUUCAACAICAUCA	1656
AM10838-SS	(TriAlk14)gcuucaacAfCfCfuucaaiaccas (invAb)	1370	GCUUCAACACCUUCAAIACCA	1657

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10840-SS	(TriAlk14)ccccaaCaUfCfAfGgaacaicuus (invAb)	1371	CCCCAACAU CAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS	(TriAlk14)ccuacuacUfCfGfaacuicaugus (invAb)	1372	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659
AM10844-SS	(TriAlk14)gucaccugCfAfGfuguugicuuas (invAb)	1373	GUCACCUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS	(TriAlk14)gcuggacaUfGfAfccuguuacaas (invAb)	1374	GCUGGACAUGACCUGUUACAA	1661
AM10848-SS	(TriAlk14)gcagagcuAfCfAfGcuucaacias (invAb)	1375	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11066-SS	(TriAlk14)ga_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas (invAb)	1376	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM11263-SS	(TriAlk14)csugcuacaAfCfUfaugagauccas (invAb)	1377	CUGCUACAACUAUGAGAUGCA	1663
AM11265-SS	(TriAlk14)csugcuacaAfCfUfaugaiiauccas (invAb)	1378	CUGCUACAACUAUGAIAUGCA	1664
AM11267-SS	(TriAlk14)cscuggaccAfAfGfugguuugacas (invAb)	1379	CCUGGACCAAGUGGUUUGACA	1665
AM11269-SS	(TriAlk14)cscuggaccAfAfGfugguuuiacas (invAb)	1380	CCUGGACCAAGUGGUUIIACA	1666
AM11270-SS	(TriAlk14)csgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1381	CGAGAUCAUCUUCAACAACA	1667
AM11274-SS	(TriAlk14)agcagugcCfUfUfcacuguaucas (invAb)	1382	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS	(TriAlk14)gacaucagGfAfAfGcagcuuciaas (invAb)	1383	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS	(TriAlk14)ggcugauuUfGfCfcugaacaagas (invAb)	1384	GGCUGAUUUGCCUGAACAAGA	1670
AM11280-SS	(TriAlk14)ccaggacaAfCfCfacuuuigugas (invAb)	1385	CCAGGACAACCACUUUIGUGA	1671
AM11282-SS	(TriAlk14)caaccagaAfCfAfaccucuicuas (invAb)	1386	CAACCAGAACAACCUCUICUA	1672
AM11284-SS	(TriAlk14)cgcuacaaCfCfAfgcacaauucas (invAb)	1387	CGCUACAACCAGCACAAUCUA	1673
AM11286-SS	(TriAlk14)ccacaaccAfGfCfacaacuucuas (invAb)	1388	CCACAACCAGCACAAUCUUA	1674

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11288-SS	(TriAlk14)gacaaccaCfUfUfuggugacaaas (invAb)	1389	GACAACCACUUUGGUGACAAA	1675
AM11290-SS	(TriAlk14)cuacaaccAfAfCfacaacuucuas (invAb)	1390	CUACAACCAACACAACUUCUA	1676
AM11292-SS	(TriAlk14)accucugcUfCfCfuacaacuagas (invAb)	1391	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11400-SS	(TriAlk14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1392	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM11402-SS	(TriAlk14)gscuguucuGfUfGfacuacuacaas (invAb)	1393	GCUGUUCUGUGACUACUACAA	1678
AM11463-SS	(TriAlk14)ascagaucAfUfCfuucaacaacas (invAb)	1394	ACCAGAUCAUCUUCAACAACA	1679
AM11466-SS	(TriAlk14)gsgcucuguGfGfUfaacuucaacas (invAb)	1395	GGCUCUGUGGUAACUUCAACA	1680
AM11468-SS	(TriAlk14)gsagcguggAfGfAfaugaaaaguas (invAb)	1396	GAGCGUGGAGAAUGAAAAGUA	1681
AM11470-SS	(TriAlk14)gsggagaauGfAfAfaaguaugcuas (invAb)	1397	GGGAGAAUGAAAAGUAUGCUA	1682
AM11472-SS	(TriAlk14)csuucucgaAfCfUfgcaugaugas (invAb)	1398	CUUCUCGAACUGCAUGUAUGA	1683
AM11474-SS	(TriAlk14)gscucgaacUfGfCfaugaugacas (invAb)	1399	GCUCGAACUGCAUGUAUGACA	1684
AM11476-SS	(TriAlk14)csucgaacuGfCfAfugaugacaas (invAb)	1400	CUCGAACUGCAUGUAUGACAA	1685
AM11478-SS	(TriAlk14)cscacuguuCfUfGfugacuacuaas (invAb)	1401	CCACUGUUCUGUGACUACUAA	1686
AM11480-SS	(TriAlk14)csacuguucUfGfUfgacuacuacas (invAb)	1402	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11497-SS	(TriAlk14)cscuucuucUfCfGfaacuicaugus (invAb)	1403	CCUUCUUCUGAACUICAUGU	1688
AM11739-SS	(TriAlk14)cscaccgauGfUfGfcaacuacuaus (invAb)	1404	CCACCCAUGUGCUACAACUAU	1689
AM11743-SS	(TriAlk14)csugcuaCfaAfcUfaugaiauccas (invAb)	1405	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11744-SS	(TriAlk14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas (invAb)	1406	CGAGAUCAUCUUCAACAACAA	1667

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM11822-SS	(TriAlk14)csacuguUfcUfgUfgacuacuacas (invAb)	1407	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11824-SS	(TriAlk14)gsacuguUfcUfgUfgacuacuacas (invAb)	1408	GACUGUUCUGUGACUACUACA	1690
AM11970-SS	(TriAlk14)uggggaagUfGfUfuccuiaaccas (invAb)	1409	UGGGGAAGUGUUCUIAACCA	1691
AM11972-SS	(TriAlk14)ggacaucaCfCfUfgcaguiiugas (invAb)	1410	GGACAUCACCUGCAGUIUUGA	1692
AM11974-SS	(TriAlk14)ugugggaaCfUfUfgcaciacaugas (invAb)	1411	UGUGGGAACUUCGACIACAUA	1693
AM11976-SS	(TriAlk14)gucuuugaUfGfAfggacaagauas (invAb)	1412	GUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1694
AM11978-SS	(TriAlk14)ggacgucaUfCfUfaccacaciaas (invAb)	1413	GGACGUCAUCUACCACACIAA	1695
AM11980-SS	(TriAlk14)cugcuacaAfCfUfaugaiauccas (invAb)	1414	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11981-SS	(TriAlk14)gcaccuccUfCfUfugicagaaus (invAb)	1415	GCACCUCUCUUGICAGAAU	1696
AM11983-SS	(TriAlk14)acgagaucaUfCfufucaacaacas (invAb)	1416	ACGAGAUCAUCUUCAACAACA	1697
AM11985-SS	(TriAlk14)cgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1417	CGAGAUCAUCUUCAACAACA	1667
AM12157-SS	(TriAlk14)gcaaggaaAfCfCfuacaacaacas (invAb)	1418	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12160-SS	(TriAlk14)gcaaggAfaAfcCfuacaacaacas (invAb)	1419	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12164-SS	(TriAlk14)gcugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1420	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM12168-SS	(TriAlk14)gcugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaas (invAb)	1421	GCUGAUUUGCCUG (A ^{2N})ACAAGAA	1699
AM12170-SS	(TriAlk14)ggcugaUfuUfgCfcugaacaagas (invAb)	1422	GGCUGAUUUGCCUGAACAAGA	1670
AM12174-SS	(TriAlk14)ggaccaGfcAfuCfucaucaacas (invAb)	1423	GGACCAGCAUCUUCAACAACA	1631
AM12179-SS	(TriAlk14)csgagaucaUfCfUfuca_2Nacaacaas (invAb)	1424	CGAGAUCAUCUUC (A ^{2N})ACAACA	1700

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM12188-SS	(TriAlk14)caucuugAfUfGfaggacaagaus (invAb)	1425	CAUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1701
AM12190-SS	(TriAlk14)gcuuugauGfAfGfgacaagaugas (invAb)	1426	GCUUUGAUGAGGACAAGAUGA	1702
AM12192-SS	(TriAlk14)gucucugcUfCfCfuacaacuagas (invAb)	1427	GUCUCUGCUCCUACAACUAGA	1703
AM12194-SS	(TriAlk14)caaccucuGfCfUfucuacaacuas (invAb)	1428	CAACCUCUGCUUCUACAACUA	1704
AM12196-SS	(TriAlk14)cua_2NuaaccAfGfCfacaacuucuas (invAb)	1429	CU (A ^{2N}) UAACCAGCACAACUUCUA	1705
AM12198-SS	(TriAlk14)cuauaaccAfGfCfacaacuucuas (invAb)	1430	CUAUAACCAGCACAACUUCUA	1706
AM12515-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfaCfuacuacaas (invAb)	1431	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12517-SS	(TriAlk14)gcuguuCfuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1432	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12518-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1433	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12520-SS	(TriAlk14)gcuguuuuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1434	GCUGUUUUGCGACUACUACAA	1707
AM12521-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfauuacuacaas (invAb)	1435	GCUGUUCUGCGAUUACUACAA	1708
AM12522-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfacuauuacaas (invAb)	1436	GCUGUUCUGCGACUAUUACAA	1709
AM12523-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfAfcuacuacaas (invAb)	1437	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12605-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1438	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM12606-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfcCfuGfaacaagaas (invAb)	1439	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM12607-SS	(TriAlk14)ccugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1440	CCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1710
AM13074-SS	(TriAlk14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1441	GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM14080-SS	(TriAlk14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaa (invAb)	1442	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM14081-SS	(TriAlk14)gscugguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1443	GCUGGUUCUGCGACUACUACAA	1711
AM14084-SS	(TriAlk14)gscguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1444	GCGUUCUGCGACUACUACAA	1712

(A^{2N}) = нуклеотид, содержащий 2-аминоаденин; I = I = гипоксантиновый (инозиновый) нуклеотид

Таблица 6. Нуклеотидные последовательности с концевыми кэпами, показанными для некоторых протестированных *in vitro* агентов для РНКi MUC5AC

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10594-SS-s	(invAb) sgcuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1445	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM10600-SS-s	(invAb) sgagugguuCfGfAfcgugiacuuas (invAb)	1446	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620
AM10765-SS-s	(invAb) sggaccagcAfUfCfuucaucaacas (invAb)	1447	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM10767-SS-s	(invAb) sgcugauuuGfCfCfugaacaagaas (invAb)	1448	GCUGAUUUUGCCUGAACAAGAA	1632
AM10769-SS-s	(invAb) sca_2NaggaaaCfCfUfacaacaacaus (invAb)	1449	C (A ^{2N}) AGGAAACCUACAACAACAU	1633
AM10771-SS-s	(invAb) sggaaaccuAfCfAfacaacaucous (invAb)	1450	GGAAACCUACAACAACAUCAU	1634
AM10791-SS-s	(invAb) sgcugcuacAfAfCfuaaciaucas (invAb)	1451	GCUGCUCACAACUACCAIAUCA	1636
AM10793-SS-s	(invAb) sgcuaacaacUfAfCfcagaucaigas (invAb)	1452	GCUACAACUACCAGAUCAIGA	1637
AM10795-SS-s	(invAb) scccaccaUfCfUfvcuacaacuas (invAb)	1453	CCCACCCAUCUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS-s	(invAb) sgagaucgCfAfUfccaguiugus (invAb)	1454	GAGAUCGCAUCCAGUIUUGA	1639
AM10799-SS-s	(invAb) sccagagguGfAfGfcauciaacaas (invAb)	1455	CCAGAGGUGAGCAUCTAACAA	1640
AM10801-SS-s	(invAb) scagcagggAfCfCfcuucaagauas (invAb)	1456	CAGCAGGGACCCUUCAAGUA	1641
AM10803-SS-s	(invAb) sca_2NagauguGfCfCfucaacuacias (invAb)	1457	C (A ^{2N}) AGAUGUGCCUCAACUACIA	1642
AM10813-SS-s	(invAb) sca_2NacgucaCfCfAfucuucaiacas (invAb)	1458	C (A ^{2N}) ACGUCACCAUCUUCIAICA	1646
AM10820-SS-s	(invAb) sga_2NaccuacUfAfCfucgaacuicas (invAb)	1459	G (A ^{2N}) ACCUACUACUCGAACUICA	1648
AM10826-SS-s	(invAb) sca_2NuguggaAfCfCfacgauiaacaas (invAb)	1460	C (A ^{2N}) UGUGGAACCACGAUIACAA	1651
AM10828-SS-s	(invAb) saggcaagaCfCfUfvcugcuucuius (invAb)	1461	AGGCAAGACCUCUGCUUCUIU	1652
AM10832-SS-s	(invAb) sgcagugccUfUfCfacuguacuias (invAb)	1462	GCAGUGCCUUCACUGUACUIA	1654
AM10836-SS-s	(invAb) sgugggaacUfUfCfaacaicaucas (invAb)	1463	GUGGGAACUUCAACAICAUCA	1656
AM10840-SS-s	(invAb) sccccaacaUfCfAfvggaacaicuius (invAb)	1464	CCCCAACUACAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS-s	(invAb) sccuacuacUfCfGfaacuicaugus (invAb)	1465	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	Исходная последовательность оснований (5' → 3') (Представлена в виде немодифицированной нуклеотидной последовательности)	SEQ ID NO.
AM10844-SS-s	(invAb) sgucaccugCfAfGfuguugicuuas (invAb)	1466	GUCACCUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS-s	(invAb) sgcuggacaUfGfAfccuguuacaas (invAb)	1467	GCUGGACAUGACCUGUUACAA	1661
AM10848-SS-s	(invAb) sgcagagcuAfCfAfgcuucaacias (invAb)	1468	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11274-SS-s	(invAb) sagcagugcCfUfUfcacuguacuas (invAb)	1469	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS-s	(invAb) sgacaucagGfAfAfcagcuuciaas (invAb)	1470	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS-s	(invAb) sggcugauUfGfCfcugaacaagas (invAb)	1471	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670
AM11280-SS-s	(invAb) sccaggacaAfCfCfacuuiugugas (invAb)	1472	CCAGGACAACCACUUUIGUGA	1671
AM11286-SS-s	(invAb) sccacaaccAfGfCfacaacuucuas (invAb)	1473	CCACAACCAGCACAACUUCUA	1674
AM11288-SS-s	(invAb) sgacaaccaCfUfUfuggugacaaas (invAb)	1474	GACAACCACUUUGGUGACAAA	1675
AM11292-SS-s	(invAb) saccucugcUfCfCfuacaacuagas (invAb)	1475	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11978-SS-s	(invAb) sggacgucaUfCfUfaccacaciaas (invAb)	1476	GGACGUCAUCUACCACACTAA	1695
AM11980-SS-s	(invAb) scugcuacaAfCfUfauagaiuccas (invAb)	1477	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11983-SS-s	(invAb) sacgagaucaUfCfCfuucaacaacas (invAb)	1478	ACGAGAUCAUCUUCAACAACA	1697
AM11985-SS-s	(invAb) scgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1479	CGAGAUCAUCUUCAACAACAA	1667
AM12164-SS-s	(invAb) sgcugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1480	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12168-SS-s	(invAb) sgcugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaas (invAb)	1481	GCUGAUUUGCCUG (A ^{2N}) ACAAGAA	1699
AM12170-SS-s	(invAb) sggcugaUfuUfgCfcugaacaagas (invAb)	1482	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670

(A^{2N}) = нуклеотид, содержащий 2-аминоаденин; I = I = гипоксантиновый (инозиновый) нуклеотид

Таблица 7. Последовательности смысловых цепей агентов для РНКi MUC5AC (показаны в виде конъюгатов с направляющим лигандом. Структура $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -SM6.1 представлена в таблице 12, а структура Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14) представлена на фиг. 1)

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	АМ-номер соответствующей смысловой цепи без линкера или конъюгата (см. таблицу 4)
CS000387	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas (invAb)	1483	AM10745-SS
CS000517	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)ascccauguGfCfUfacaacuaugas (invAb)	1484	AM09492-SS
CS000519	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscauacagCfAfGfuacaguuacas (invAb)	1485	AM09657-SS
CS000521	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugagauccas (invAb)	1486	AM11263-SS
CS000523	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugaiuaccas (invAb)	1487	AM11265-SS
CS000525	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuggaccAfAfGfugguugacas (invAb)	1488	AM11267-SS
CS000527	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuggaccAfAfGfugguuiacas (invAb)	1489	AM11269-SS
CS000528	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	AM11270-SS
CS000578	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1491	AM11400-SS
CS000583	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfUfGfacuacuacaas (invAb)	1492	AM11402-SS
CS000608	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)asccagaucAfUfCfuucaacaacas (invAb)	1493	AM11463-SS
CS000612	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsgcucuguGfGfUfaacuucaacas (invAb)	1494	AM11466-SS
CS000614	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsagcguggAfGfAfaugaaaaguas (invAb)	1495	AM11468-SS
CS000616	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsggagaauGfAfAfaaguaugcuas (invAb)	1496	AM11470-SS
CS000618	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csuucucgaAfCfUfgcaugauugas (invAb)	1497	AM11472-SS
CS000620	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscucgaacUfGfCfaugauugacas (invAb)	1498	AM11474-SS
CS000622	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csucgaacuGfCfAfugauugacaas (invAb)	1499	AM11476-SS
CS000624	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscacuguuCfUfGfugacuacuacaas (invAb)	1500	AM11478-SS
CS000626	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csacuguucUfGfUfgacuacuacas (invAb)	1501	AM11480-SS

ID цепи	Модифицированная смысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.	АМ-номер соответствующей смысловой цепи без линкера или конъюгата (см. таблицу 4)
CS000665	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuucuucUfCfGfaacuicaugus (invAb)	1502	AM11497-SS
CS001001	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaaiaccuus (invAb)	1503	AM10738-SS
CS001003	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaagaccuus (invAb)	1504	AM10740-SS
CS001005	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas (invAb)	1505	AM10742-SS
CS001007	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuucfAfAfcacuucaas (invAb)	1506	AM10746-SS
CS001009	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuucfAfAfcacuucaas (invAb)	1507	AM10748-SS
CS001010	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuucfAfAfcacuucaas (invAb)	1508	AM10749-SS
CS001036	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscacccauGfUfGfcuacaacuaus (invAb)	1509	AM11739-SS
CS001040	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuaCfaAfcUfaugaiuuccas (invAb)	1510	AM11743-SS
CS001041	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagauCfaUfcUfucaacaacaas (invAb)	1511	AM11744-SS
CS001401	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagaucaUfCfUfuca_2Nacaacaas (invAb)	1512	AM12179-SS
CS001644	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1513	AM13074-SS
CS002194	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaa (invAb)	1514	AM14080-SS
CS002195	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1515	AM14081-SS
CS002196	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1516	AM14084-SS

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, получали путем ренатурации антисмысловой цепи со смысловой цепью. Смысловую цепь, которая содержит последовательность, представленную в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7, можно гибридизовать с любой антисмысловой цепью, которая содержит последовательность, представленную в таблице 2 или таблице 3, при условии, что две последовательности имеют область, по меньшей мере на 85% комплементарную нуклеотидной последовательности, состоящей из смежных 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида.

В представленной выше таблице 5 показаны некоторые примеры нуклеотидных последовательностей агентов для РНКi MUC5AC, дополнительно включающие реакционноспособные линкерные группы на одном или обоих 5'-конце и 3'-конце смысловой цепи. Например, многие последовательности смысловых цепей агентов для РНКi MUC5AC, представленные выше в таблице 5, имеют линкерную группу (TriAlk14) на 5'-конце нуклеотидной последовательности. В альтернативных конкретных вариантах осуществления изобретения могут присутствовать также другие линкерные группы, такие как линкерная группа (NH₂-C6) или линкерная группа (6-SS-6), или (C6-SS-C6). Указанные реакционноспособные линкерные группы располагают таким образом, чтобы облегчать связывание направляющих лигандов, направляющих групп и/или модуляторов ФК/ФД с агентами для РНКi MUC5AC, представленными в настоящем описании. Реакции связывания или конъюгации хорошо известны в данной области и их применяют для формирования ковалентных связей между двумя молекулами или реагентами. Приемлемыми реакциями конъюгации, применяемыми в объеме настоящего изобретения, являются (но не ограничиваясь только ими) реакция сочетания амидов, сопряженное присоединение по Михаэлю, реакция образования гидразона, реакция циклоприсоединения Дильса-Альдера с обратным потреблением (электронов), лигирование оксимом и реакция азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемая медью (I), или стимулируемая штаммом реакция азид-алкинового циклоприсоединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющие лиганды, такие как направляющие лиганды интегрин, представленные в

5 примерах и на чертежах в настоящем описании, можно синтезировать в виде активированных сложных эфиров, таких как сложные тетрафторфениловые эфиры (TFP), которые могут быть замещены реакционноспособной
10 аминогруппой (например, $\text{NH}_2\text{-C}_6$) для присоединения направляющего лиганда к агентам для РНКi MUC5AC, представленным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющие лиганды синтезируют в виде азидов, которые можно конъюгировать с пропаргилом (например, TriAlk14) или DBCO-группой, например, с помощью катализируемой медью (I) или стимулируемой штаммом реакции азид-алкинового
15 циклоприсоединения.

Кроме того, нуклеотидные последовательности можно синтезировать с нуклеотидом dT на 3'-конце смысловой цепи, за которым (в направлении 3' → 5') следует линкер (например, C6-SS-C6). В некоторых вариантах осуществления изобретения линкер может облегчать присоединение дополнительных
20 компонентов, таких, например, как модулятор ФК/ФД или один или несколько направляющих лигандов. Дисульфидную связь C6-SS-C6 затем можно восстанавливать, удаляя dT из молекулы, что в результате может облегчать конъюгацию требуемого модулятора ФК/ФД. Таким образом, концевой нуклеотид dT может не являться частью полностью конъюгированной
25 конструкции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, отличается 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любых последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 3 или таблице 11. В некоторых вариантах
30 осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, отличается 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любых последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит нуклеотидную последовательность,
35 представленную в любой из последовательностей в таблице 2 или таблице 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5' -

конец → 3'-конец) 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24 или 2-24 любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В конкретных вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит или

5 состоит из модифицированной последовательности любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит нуклеотидную последовательность,

10 представленную в любой из последовательностей в таблице 2 или таблице 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23,

15 4-23, 1-24, 2-24, 3-24 или 4-24 любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11. В конкретных вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит или состоит из модифицированной последовательности любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 3

20 или таблице 11.

В РНКi-агентах, представленных в настоящем описании, нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец) может быть точно комплементарен гену MUC5AC или может не быть комплементарен гену MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид в

25 положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец) представляет собой U, A или dT (или модифицированную версию U, A или dT). В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (ориентация 5'-конец → 3'-конец) образует пару оснований A:U или U:A со смысловой цепью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь агента для РНКi MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 2-18 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В

некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь агента для РНКі MUC5AC содержит последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 1-17 или 1-18 любой из последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или
5 таблице 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC включает (I) антисмысловую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 2-18 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2 или
10 таблице 3, и (II) смысловую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (ориентация 5'-конец → 3'-конец) 1-17 или 1-18 любой из последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

Смысловая цепь, содержащая последовательность, представленную в
15 таблице 2 или таблице 4, может гибридизоваться с любой антисмысловой цепью, которая содержит последовательность, представленную в таблице 2 или таблице 3, при условии, что две последовательности имеют область, по меньшей мере на 85% комплементарную нуклеотидной последовательности, состоящей из смежных 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида. В некоторых вариантах
20 осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC имеет смысловую цепь, которая состоит из модифицированной последовательности любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, и антисмысловую цепь, которая состоит из модифицированной последовательности любой их модифицированных
25 последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11. Конкретные репрезентативные пары последовательностей проиллюстрированы дуплексами, имеющими идентификационные номера (ID №), которые представлены в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А и 10Б.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі
30 MUC5AC содержит, состоит из или практически состоит из дуплекса, который обозначен ID-номерами дуплексов, указанными в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC состоит из любого дуплекса, который имеет ID-номер, указанный в настоящем

описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любого дуплекса, который имеет ID-номер, указанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любого дуплекса, который имеет ID-номер, указанный в настоящем описании, и направляющую группу, линкерную группу и/или другую ненуклеотидную группу, в котором направляющая группа, линкерная группа и/или другая ненуклеотидная группа ковалентно связана (т.е. конъюгирована) со смысловой цепью или антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любого дуплекса, который имеет ID-номер, указанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любого дуплекса, который имеет ID-номер, указанный в настоящем описании, и направляющую группу, линкерную группу и/или другую ненуклеотидную группу, в котором направляющая группа, линкерная группа и/или другая ненуклеотидная группа ковалентно связана (т.е. конъюгирована) со смысловой цепью или антисмысловой цепью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 2, 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б или 11, и содержит направляющую группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 2, 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б или 11, и содержит один или несколько направляющих лигандов интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{6}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют

нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 2, 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б или 11, и содержит направляющую группу, которая представляет собой направляющий лиганд интегрин. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 2, 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б или 11, и содержит один или несколько направляющих лигандов интегрин $\alpha\upsilon\beta6$ или кластеры направляющих лигандов интегрин $\alpha\upsilon\beta6$ (например, тридентатный направляющий лиганд интегрин $\alpha\upsilon\beta6$).

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют модифицированные нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, которые имеют модифицированные нуклеотидные последовательности любых антисмысловых цепей/смысловых цепей дуплексов, которые представлены в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11, и содержит направляющий лиганд интегрин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC содержит, состоит из или практически состоит из любых дуплексов, представленных в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11.

Таблица 8А. Дуплексы агентов для РНКi MUC5AC с соответствующими ID-номерами смысловых и антисмысловых цепей и ID-номерами модифицированных и немодифицированных нуклеотидных последовательностей (представлены без линкерных агентов или конъюгатов)

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07626	AM10579-AS	1057	1517	AM10578-SS-NL	1192	1609
AD07627	AM10581-AS	1058	1518	AM10580-SS-NL	1193	1610
AD07628	AM10583-AS	1059	1519	AM10582-SS-NL	1194	1611

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07629	AM10585-AS	1060	1520	AM10584-SS-NL	1195	1612
AD07630	AM10587-AS	1061	1521	AM10586-SS-NL	1196	1613
AD07631	AM10589-AS	1062	1522	AM10588-SS-NL	1197	1614
AD07632	AM10591-AS	1063	1523	AM10590-SS-NL	1198	1615
AD07633	AM10593-AS	1064	1524	AM10592-SS-NL	1199	1616
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS-NL	1200	1617
AD07635	AM10597-AS	1066	1526	AM10596-SS-NL	1201	1618
AD07636	AM10599-AS	1067	1527	AM10598-SS-NL	1202	1619
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS-NL	1203	1620
AD07638	AM10603-AS	1069	1529	AM10602-SS-NL	1204	1621
AD07639	AM10605-AS	1070	1529	AM10604-SS-NL	1205	1622
AD07716	AM10739-AS	1071	1530	AM10738-SS-NL	1206	1623
AD07717	AM10741-AS	1072	1530	AM10740-SS-NL	1207	1624
AD07718	AM10743-AS	1073	1531	AM10742-SS-NL	1208	1625
AD07719	AM10744-AS	1074	1531	AM10742-SS-NL	1208	1625
AD07720	AM10743-AS	1073	1531	AM10745-SS-NL	1209	1626
AD07721	AM10747-AS	1075	1532	AM10746-SS-NL	1210	1627
AD07722	AM10747-AS	1075	1532	AM10748-SS-NL	1211	1628
AD07723	AM10747-AS	1075	1532	AM10749-SS-NL	1212	1629
AD07731	AM10764-AS	1076	1533	AM10763-SS-NL	1213	1630
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS-NL	1214	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS-NL	1215	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS-NL	1216	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS-NL	1217	1634
AD07744	AM10790-AS	1081	1538	AM10789-SS-NL	1218	1635
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS-NL	1219	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS-NL	1220	1637
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS-NL	1221	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS-NL	1222	1639
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS-NL	1223	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS-NL	1224	1641
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS-NL	1225	1642
AD07752	AM10806-AS	1089	1546	AM10805-SS-NL	1226	1643
AD07753	AM10808-AS	1090	1530	AM10807-SS-NL	1227	1623
AD07754	AM10810-AS	1091	1547	AM10809-SS-NL	1228	1644
AD07755	AM10812-AS	1092	1548	AM10811-SS-NL	1229	1645
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS-NL	1230	1646
AD07757	AM10816-AS	1094	1550	AM10815-SS-NL	1231	1647
AD07758	AM10818-AS	1095	1532	AM10817-SS-NL	1232	1627
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS-NL	1234	1648

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07761	AM10823-AS	1097	1552	AM10822-SS-NL	1235	1649
AD07762	AM10825-AS	1098	1553	AM10824-SS-NL	1236	1650
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS-NL	1237	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS-NL	1238	1652
AD07765	AM10831-AS	1101	1556	AM10830-SS-NL	1239	1653
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS-NL	1240	1654
AD07767	AM10835-AS	1103	1558	AM10834-SS-NL	1241	1655
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS-NL	1242	1656
AD07769	AM10839-AS	1105	1560	AM10838-SS-NL	1243	1657
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS-NL	1244	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS-NL	1245	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS-NL	1246	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS-NL	1247	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS-NL	1248	1662
AD07941	AM11065-AS	1111	1531	AM10819-SS-NL	1233	1625
AD08083	AM11264-AS	1112	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08084	AM11264-AS	1112	1566	AM11265-SS-NL	1251	1664
AD08085	AM11266-AS	1113	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08086	AM11268-AS	1114	1567	AM11267-SS-NL	1252	1665
AD08087	AM11268-AS	1114	1567	AM11269-SS-NL	1253	1666
AD08088	AM11271-AS	1115	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08089	AM11272-AS	1116	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS-NL	1255	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS-NL	1256	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS-NL	1257	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS-NL	1258	1671
AD08098	AM11283-AS	1121	1573	AM11282-SS-NL	1259	1672
AD08099	AM11285-AS	1122	1574	AM11284-SS-NL	1260	1673
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS-NL	1261	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS-NL	1262	1675
AD08102	AM11291-AS	1125	1577	AM11290-SS-NL	1263	1676
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS-NL	1264	1677
AD08173	AM10595-AS	1065	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08174	AM11401-AS	1127	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08175	AM11403-AS	1128	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08176	AM11404-AS	1129	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08177	AM11405-AS	1130	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08224	AM11464-AS	1132	1581	AM11463-SS-NL	1267	1679
AD08225	AM11465-AS	1133	1581	AM11463-SS-NL	1267	1679
AD08226	AM11467-AS	1134	1582	AM11466-SS-NL	1268	1680
AD08227	AM11469-AS	1135	1583	AM11468-SS-NL	1269	1681
AD08228	AM11471-AS	1136	1584	AM11470-SS-NL	1270	1682

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD08229	AM11473-AS	1137	1585	AM11472-SS-NL	1271	1683
AD08230	AM11475-AS	1138	1586	AM11474-SS-NL	1272	1684
AD08231	AM11477-AS	1139	1587	AM11476-SS-NL	1273	1685
AD08232	AM11479-AS	1140	1588	AM11478-SS-NL	1274	1686
AD08233	AM11481-AS	1141	1589	AM11480-SS-NL	1275	1687
AD08243	AM11495-AS	1142	1590	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08244	AM11496-AS	1143	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08245	AM11498-AS	1144	1591	AM11497-SS-NL	1276	1688
AD08246	AM11499-AS	1145	1591	AM11497-SS-NL	1276	1688
AD08420	AM11742-AS	1148	1566	AM11265-SS-NL	1251	1664
AD08421	AM11742-AS	1148	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08422	AM11742-AS	1148	1566	AM11743-SS-NL	1278	1664
AD08423	AM11272-AS	1116	1568	AM11744-SS-NL	1279	1667
AD08424	AM11745-AS	1149	1568	AM11744-SS-NL	1279	1667
AD08468	AM11821-AS	1150	1589	AM11480-SS-NL	1275	1687
AD08469	AM11823-AS	1151	1589	AM11822-SS-NL	1280	1687
AD08470	AM11825-AS	1152	1593	AM11824-SS-NL	1281	1690
AD08564	AM11971-AS	1153	1594	AM11970-SS-NL	1282	1691
AD08565	AM11973-AS	1154	1595	AM11972-SS-NL	1283	1692
AD08566	AM11975-AS	1155	1596	AM11974-SS-NL	1284	1693
AD08567	AM11977-AS	1156	1597	AM11976-SS-NL	1285	1694
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS-NL	1286	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS-NL	1287	1664
AD08570	AM11982-AS	1158	1599	AM11981-SS-NL	1288	1696
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS-NL	1289	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS-NL	1290	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS-NL	1290	1667
AD08662	AM12158-AS	1161	1601	AM12157-SS-NL	1291	1698
AD08663	AM12159-AS	1162	1601	AM12157-SS-NL	1291	1698
AD08664	AM12161-AS	1163	1601	AM12160-SS-NL	1292	1698
AD08665	AM12162-AS	1164	1601	AM12160-SS-NL	1292	1698
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS-NL	1215	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS-NL	1294	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS-NL	1257	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS-NL	1295	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS-NL	1295	1670
AD08674	AM12173-AS	1172	1534	AM10765-SS-NL	1214	1631
AD08675	AM12175-AS	1173	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631
AD08676	AM12176-AS	1174	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD08677	AM12177-AS	1175	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631
AD08678	AM12178-AS	1176	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08679	AM12178-AS	1176	1568	AM12179-SS-NL	1297	1700
AD08680	AM12180-AS	1177	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08681	AM12181-AS	1178	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08682	AM12182-AS	1179	1602	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08687	AM12189-AS	1180	1603	AM12188-SS-NL	1298	1701
AD08688	AM12191-AS	1181	1604	AM12190-SS-NL	1299	1702
AD08689	AM12193-AS	1182	1605	AM12192-SS-NL	1300	1703
AD08690	AM12195-AS	1183	1606	AM12194-SS-NL	1301	1704
AD08691	AM12197-AS	1184	1607	AM12196-SS-NL	1302	1705
AD08692	AM12197-AS	1184	1607	AM12198-SS-NL	1303	1706
AD08889	AM11401-AS	1127	1525	AM10594-SS-NL	1200	1617
AD08890	AM12516-AS	1185	1525	AM12515-SS-NL	1304	1617
AD08891	AM12516-AS	1185	1525	AM12517-SS-NL	1305	1617
AD08892	AM12516-AS	1185	1525	AM12518-SS-NL	1306	1617
AD08893	AM12519-AS	1186	1525	AM12518-SS-NL	1306	1617
AD08894	AM12516-AS	1185	1525	AM12520-SS-NL	1307	1707
AD08895	AM12516-AS	1185	1525	AM12521-SS-NL	1308	1708
AD08896	AM12516-AS	1185	1525	AM12522-SS-NL	1309	1709
AD08897	AM12516-AS	1185	1525	AM12523-SS-NL	1310	1617
AD08951	AM12165-AS	1166	1535	AM12605-SS-NL	1311	1632
AD08952	AM12165-AS	1166	1535	AM12606-SS-NL	1312	1632
AD08953	AM12608-AS	1187	1608	AM12607-SS-NL	1313	1710
AD08954	AM12609-AS	1188	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08955	AM12610-AS	1189	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08956	AM12611-AS	1190	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08957	AM12612-AS	1191	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD09240	AM12165-AS	1166	1535	AM13074-SS-NL	1315	1632
AD09241	AM12612-AS	1191	1535	AM13074-SS-NL	1315	1632
AD09863	AM11401-AS	1127	1525	AM14080-SS-NL	1316	1617
AD09864	AM11401-AS	1127	1525	AM14081-SS-NL	1317	1711
AD09865	AM11401-AS	1127	1525	AM14084-SS-NL	1318	1712

Таблица 8Б. Дуплексы агентов для РНКi MUC5AC с соответствующими ID-номера
ми смысловых и антисмысловых цепей и ID-номера
модифицированных и немодифицированных нуклеотидных последовательностей

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07626	AM10579-AS	1057	1517	AM10578-SS	1319	1609
AD07627	AM10581-AS	1058	1518	AM10580-SS	1320	1610
AD07628	AM10583-AS	1059	1519	AM10582-SS	1321	1611
AD07629	AM10585-AS	1060	1520	AM10584-SS	1322	1612
AD07630	AM10587-AS	1061	1521	AM10586-SS	1323	1613
AD07631	AM10589-AS	1062	1522	AM10588-SS	1324	1614
AD07632	AM10591-AS	1063	1523	AM10590-SS	1325	1615
AD07633	AM10593-AS	1064	1524	AM10592-SS	1326	1616
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS	1327	1617
AD07635	AM10597-AS	1066	1526	AM10596-SS	1328	1618
AD07636	AM10599-AS	1067	1527	AM10598-SS	1329	1619
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS	1330	1620
AD07638	AM10603-AS	1069	1529	AM10602-SS	1331	1621
AD07639	AM10605-AS	1070	1529	AM10604-SS	1332	1622
AD07716	AM10739-AS	1071	1530	AM10738-SS	1333	1623
AD07717	AM10741-AS	1072	1530	AM10740-SS	1334	1624
AD07718	AM10743-AS	1073	1531	AM10742-SS	1335	1625
AD07719	AM10744-AS	1074	1531	AM10742-SS	1335	1625
AD07720	AM10743-AS	1073	1531	AM10745-SS	1336	1626
AD07721	AM10747-AS	1075	1532	AM10746-SS	1337	1627
AD07722	AM10747-AS	1075	1532	AM10748-SS	1338	1628
AD07723	AM10747-AS	1075	1532	AM10749-SS	1339	1629
AD07731	AM10764-AS	1076	1533	AM10763-SS	1340	1630
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS	1341	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS	1342	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS	1343	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS	1344	1634
AD07744	AM10790-AS	1081	1538	AM10789-SS	1345	1635
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS	1346	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS	1347	1637
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS	1348	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS	1349	1639
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS	1350	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS	1351	1641
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS	1352	1642
AD07752	AM10806-AS	1089	1546	AM10805-SS	1353	1643

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07753	AM10808-AS	1090	1530	AM10807-SS	1354	1623
AD07754	AM10810-AS	1091	1547	AM10809-SS	1355	1644
AD07755	AM10812-AS	1092	1548	AM10811-SS	1356	1645
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS	1357	1646
AD07757	AM10816-AS	1094	1550	AM10815-SS	1358	1647
AD07758	AM10818-AS	1095	1532	AM10817-SS	1359	1627
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS	1361	1648
AD07761	AM10823-AS	1097	1552	AM10822-SS	1362	1649
AD07762	AM10825-AS	1098	1553	AM10824-SS	1363	1650
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS	1364	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS	1365	1652
AD07765	AM10831-AS	1101	1556	AM10830-SS	1366	1653
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS	1367	1654
AD07767	AM10835-AS	1103	1558	AM10834-SS	1368	1655
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS	1369	1656
AD07769	AM10839-AS	1105	1560	AM10838-SS	1370	1657
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS	1371	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS	1372	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS	1373	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS	1374	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS	1375	1662
AD07941	AM11065-AS	1111	1531	AM10819-SS	1360	1625
AD08083	AM11264-AS	1112	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08084	AM11264-AS	1112	1566	AM11265-SS	1378	1664
AD08085	AM11266-AS	1113	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08086	AM11268-AS	1114	1567	AM11267-SS	1379	1665
AD08087	AM11268-AS	1114	1567	AM11269-SS	1380	1666
AD08088	AM11271-AS	1115	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08089	AM11272-AS	1116	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS	1382	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS	1383	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS	1384	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS	1385	1671
AD08098	AM11283-AS	1121	1573	AM11282-SS	1386	1672
AD08099	AM11285-AS	1122	1574	AM11284-SS	1387	1673
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS	1388	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS	1389	1675
AD08102	AM11291-AS	1125	1577	AM11290-SS	1390	1676
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS	1391	1677
AD08173	AM10595-AS	1065	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08174	AM11401-AS	1127	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08175	AM11403-AS	1128	1579	AM11402-SS	1393	1678

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD08176	AM11404-AS	1129	1579	AM11402-SS	1393	1678
AD08177	AM11405-AS	1130	1579	AM11402-SS	1393	1678
AD08224	AM11464-AS	1132	1581	AM11463-SS	1394	1679
AD08225	AM11465-AS	1133	1581	AM11463-SS	1394	1679
AD08226	AM11467-AS	1134	1582	AM11466-SS	1395	1680
AD08227	AM11469-AS	1135	1583	AM11468-SS	1396	1681
AD08228	AM11471-AS	1136	1584	AM11470-SS	1397	1682
AD08229	AM11473-AS	1137	1585	AM11472-SS	1398	1683
AD08230	AM11475-AS	1138	1586	AM11474-SS	1399	1684
AD08231	AM11477-AS	1139	1587	AM11476-SS	1400	1685
AD08232	AM11479-AS	1140	1588	AM11478-SS	1401	1686
AD08233	AM11481-AS	1141	1589	AM11480-SS	1402	1687
AD08243	AM11495-AS	1142	1590	AM11400-SS	1392	1617
AD08244	AM11496-AS	1143	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08245	AM11498-AS	1144	1591	AM11497-SS	1403	1688
AD08246	AM11499-AS	1145	1591	AM11497-SS	1403	1688
AD08420	AM11742-AS	1148	1566	AM11265-SS	1378	1664
AD08421	AM11742-AS	1148	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08422	AM11742-AS	1148	1566	AM11743-SS	1405	1664
AD08423	AM11272-AS	1116	1568	AM11744-SS	1406	1667
AD08424	AM11745-AS	1149	1568	AM11744-SS	1406	1667
AD08468	AM11821-AS	1150	1589	AM11480-SS	1402	1687
AD08469	AM11823-AS	1151	1589	AM11822-SS	1407	1687
AD08470	AM11825-AS	1152	1593	AM11824-SS	1408	1690
AD08564	AM11971-AS	1153	1594	AM11970-SS	1409	1691
AD08565	AM11973-AS	1154	1595	AM11972-SS	1410	1692
AD08566	AM11975-AS	1155	1596	AM11974-SS	1411	1693
AD08567	AM11977-AS	1156	1597	AM11976-SS	1412	1694
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS	1413	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS	1414	1664
AD08570	AM11982-AS	1158	1599	AM11981-SS	1415	1696
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS	1416	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS	1417	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS	1417	1667
AD08662	AM12158-AS	1161	1601	AM12157-SS	1418	1698
AD08663	AM12159-AS	1162	1601	AM12157-SS	1418	1698
AD08664	AM12161-AS	1163	1601	AM12160-SS	1419	1698
AD08665	AM12162-AS	1164	1601	AM12160-SS	1419	1698
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS	1342	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS	1420	1632

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS	1421	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS	1384	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS	1422	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS	1422	1670
AD08674	AM12173-AS	1172	1534	AM10765-SS	1341	1631
AD08675	AM12175-AS	1173	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08676	AM12176-AS	1174	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08677	AM12177-AS	1175	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08678	AM12178-AS	1176	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08679	AM12178-AS	1176	1568	AM12179-SS	1424	1700
AD08680	AM12180-AS	1177	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08681	AM12181-AS	1178	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08682	AM12182-AS	1179	1602	AM11270-SS	1381	1667
AD08687	AM12189-AS	1180	1603	AM12188-SS	1425	1701
AD08688	AM12191-AS	1181	1604	AM12190-SS	1426	1702
AD08689	AM12193-AS	1182	1605	AM12192-SS	1427	1703
AD08690	AM12195-AS	1183	1606	AM12194-SS	1428	1704
AD08691	AM12197-AS	1184	1607	AM12196-SS	1429	1705
AD08692	AM12197-AS	1184	1607	AM12198-SS	1430	1706
AD08889	AM11401-AS	1127	1525	AM10594-SS	1327	1617
AD08890	AM12516-AS	1185	1525	AM12515-SS	1431	1617
AD08891	AM12516-AS	1185	1525	AM12517-SS	1432	1617
AD08892	AM12516-AS	1185	1525	AM12518-SS	1433	1617
AD08893	AM12519-AS	1186	1525	AM12518-SS	1433	1617
AD08894	AM12516-AS	1185	1525	AM12520-SS	1434	1707
AD08895	AM12516-AS	1185	1525	AM12521-SS	1435	1708
AD08896	AM12516-AS	1185	1525	AM12522-SS	1436	1709
AD08897	AM12516-AS	1185	1525	AM12523-SS	1437	1617
AD08951	AM12165-AS	1166	1535	AM12605-SS	1438	1632
AD08952	AM12165-AS	1166	1535	AM12606-SS	1439	1632
AD08953	AM12608-AS	1187	1608	AM12607-SS	1440	1710
AD08954	AM12609-AS	1188	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08955	AM12610-AS	1189	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08956	AM12611-AS	1190	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08957	AM12612-AS	1191	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD09240	AM12165-AS	1166	1535	AM13074-SS	1441	1632
AD09241	AM12612-AS	1191	1535	AM13074-SS	1441	1632
AD09863	AM11401-AS	1127	1525	AM14080-SS	1442	1617
AD09864	AM11401-AS	1127	1525	AM14081-SS	1443	1711
AD09865	AM11401-AS	1127	1525	AM14084-SS	1444	1712

Таблица 8В. Дуплексы агентов для РНКi MUC5AC с соответствующими ID-номерахми смысловых и антисмысловых цепей и ID-номерахми конкретных модифицированных и немодифицированных нуклеотидных последовательностей, которые тестировали *in vitro*

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS-s	1445	1617
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS-s	1446	1620
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS-s	1447	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS-s	1448	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS-s	1449	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS-s	1450	1634
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS-s	1451	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS-s	1452	1637
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS-s	1453	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS-s	1454	1639
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS-s	1455	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS-s	1456	1641
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS-s	1457	1642
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS-s	1458	1646
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS-s	1459	1648
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS-s	1460	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS-s	1461	1652
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS-s	1462	1654
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS-s	1463	1656
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS-s	1464	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS-s	1465	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS-s	1466	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS-s	1467	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS-s	1468	1662
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS-s	1469	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS-s	1470	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS-s	1471	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS-s	1472	1671
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS-s	1473	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS-s	1474	1675
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS-s	1475	1677
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS-s	1476	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS-s	1477	1664
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS-s	1478	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS-s	1479	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS-s	1479	1667

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS-s	1448	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS-s	1481	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS-s	1471	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS-s	1482	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS-s	1482	1670

Таблица 9. Дуплексы агентов для РНКi MUC5AC с соответствующими ID-номерахми смысловых и антисмысловых цепей и ID-номерахми модифицированных и немодифицированных нуклеотидных последовательностей (представлены с конъюгатами направляющих лигандов)

5

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AC000313	AM10743-AS	1073	1531	CS000387	1483	1626
AC000431	AM11264-AS	1112	1566	CS000521	1486	1663
AC000432	AM11264-AS	1112	1566	CS000523	1487	1664
AC000433	AM11266-AS	1113	1566	CS000521	1486	1663
AC000434	AM11268-AS	1114	1567	CS000525	1488	1665
AC000435	AM11268-AS	1114	1567	CS000527	1489	1666
AC000436	AM11271-AS	1115	1568	CS000528	1490	1667
AC000437	AM11272-AS	1116	1568	CS000528	1490	1667
AC000480	AM11401-AS	1127	1525	CS000578	1491	1617
AC000482	AM10595-AS	1065	1525	CS000578	1491	1617
AC000483	AM11495-AS	1142	1590	CS000578	1491	1617
AC000484	AM11496-AS	1143	1525	CS000578	1491	1617
AC000485	AM11403-AS	1128	1579	CS000583	1492	1678
AC000486	AM11404-AS	1129	1579	CS000583	1492	1678
AC000487	AM11405-AS	1130	1579	CS000583	1492	1678
AC000502	AM11462-AS	1131	1580	CS000517	1484	1718
AC000504	AM11464-AS	1132	1581	CS000608	1493	1679
AC000505	AM11465-AS	1133	1581	CS000608	1493	1679
AC000506	AM11467-AS	1134	1582	CS000612	1494	1680
AC000507	AM11469-AS	1135	1583	CS000614	1495	1681
AC000508	AM11471-AS	1136	1584	CS000616	1496	1682
AC000509	AM11473-AS	1137	1585	CS000618	1497	1683

Дуплекс	ID AS	Модифиц. AS SEQ ID NO:	Немодифиц. AS SEQ ID NO:	ID SS	Модифиц. SS SEQ ID NO:	Немодифиц. SS SEQ ID NO:
AC000510	AM11475-AS	1138	1586	CS000620	1498	1684
AC000511	AM11477-AS	1139	1587	CS000622	1499	1685
AC000512	AM11479-AS	1140	1588	CS000624	1500	1686
AC000513	AM11481-AS	1141	1589	CS000626	1501	1687
AC000805	AM10739-AS	1071	1530	CS001001	1503	1623
AC000806	AM10741-AS	1072	1530	CS001003	1504	1624
AC000807	AM10743-AS	1073	1531	CS001005	1505	1625
AC000808	AM10744-AS	1074	1531	CS001005	1505	1625
AC000809	AM10747-AS	1075	1532	CS001007	1506	1627
AC000810	AM10747-AS	1075	1532	CS001009	1507	1628
AC000811	AM10747-AS	1075	1532	CS001010	1508	1629
AC001128	AM12178-AS	1176	1568	CS000528	1490	1667
AC001129	AM12178-AS	1176	1568	CS001401	1512	1700
AC001130	AM12180-AS	1177	1568	CS000528	1490	1667
AC001131	AM12181-AS	1178	1568	CS000528	1490	1667
AC000832	AM11742-AS	1148	1566	CS000523	1487	1664
AC000833	AM11742-AS	1148	1566	CS000521	1486	1663
AC000834	AM11742-AS	1148	1566	CS001040	1510	1664
AC000835	AM11272-AS	1116	1568	CS001041	1511	1667
AC000836	AM11745-AS	1149	1568	CS001041	1511	1667
AC001305	AM12165-AS	1166	1535	CS001644	1513	1632
AC001306	AM12612-AS	1191	1535	CS001644	1513	1632
AC001708	AM11401-AS	1127	1525	CS002194	1514	1617
AC001709	AM11401-AS	1127	1525	CS002195	1515	1711
AC001710	AM11401-AS	1127	1525	CS002196	1516	1712

Таблица 10А. ID-номера конъюгатов дуплексов со ссылкой на целевое положение в гене MUC5AC (MUC5AC)

Дуплекс	ID AS	ID SS	Целевое положение гена MUC5AC (в SEQ ID NO:1)
AC000313	AM10743-AS	CS000387	1921
AC000431	AM11264-AS	CS000521	5029
AC000432	AM11264-AS	CS000523	5029
AC000433	AM11266-AS	CS000521	5029
AC000434	AM11268-AS	CS000525	9729
AC000435	AM11268-AS	CS000527	9729
AC000436	AM11271-AS	CS000528	15052
AC000437	AM11272-AS	CS000528	15052
AC000480	AM11401-AS	CS000578	3535
AC000482	AM10595-AS	CS000578	3535
AC000483	AM11495-AS	CS000578	3535

Дуплекс	ID AS	ID SS	Целевое положение гена MUC5AC (в SEQ ID NO:1)
AC000484	AM11496-AS	CS000578	3535
AC000485	AM11403-AS	CS000583	3535
AC000486	AM11404-AS	CS000583	3535
AC000487	AM11405-AS	CS000583	3535
AC000502	AM11462-AS	CS000517	N/A (специфич. для мышей)
AC000504	AM11464-AS	CS000608	N/A (специфич. для мышей)
AC000505	AM11465-AS	CS000608	N/A (специфич. для мышей)
AC000506	AM11467-AS	CS000612	N/A (специфич. для мышей)
AC000507	AM11469-AS	CS000614	N/A (специфич. для мышей)
AC000508	AM11471-AS	CS000616	N/A (специфич. для мышей)
AC000509	AM11473-AS	CS000618	N/A (специфич. для мышей)
AC000510	AM11475-AS	CS000620	N/A (специфич. для мышей)
AC000511	AM11477-AS	CS000622	N/A (специфич. для мышей)
AC000512	AM11479-AS	CS000624	N/A специфич. для мышей)
AC000513	AM11481-AS	CS000626	N/A (специфич. для мышей)
AC000805	AM10739-AS	CS001001	304
AC000806	AM10741-AS	CS001003	304
AC000807	AM10743-AS	CS001005	1921
AC000808	AM10744-AS	CS001005	1921
AC000809	AM10747-AS	CS001007	1832
AC000810	AM10747-AS	CS001009	1832
AC000811	AM10747-AS	CS001010	1832
AC001128	AM12178-AS	CS000528	15052
AC001129	AM12178-AS	CS001401	15052
AC001130	AM12180-AS	CS000528	15052
AC001131	AM12181-AS	CS000528	15052
AC000832	AM11742-AS	CS000523	5029
AC000833	AM11742-AS	CS000521	5029
AC000834	AM11742-AS	CS001040	5029
AC000835	AM11272-AS	CS001041	15052
AC000836	AM11745-AS	CS001041	15052
AC001305	AM12165-AS	CS001644	4993
AC001306	AM12612-AS	CS001644	4993
AC001708	AM11401-AS	CS002194	3535
AC001709	AM11401-AS	CS002195	3535
AC001710	AM11401-AS	CS002196	3535

Таблица 10Б. ID-номера конъюгатов и соответствующие AD-номера дуплексов со ссылкой на целевое положение в гене MUC5AC (MUC5AC)

Номер AC-дуплекса	Соответствующий номер AD-дуплекса	Целевое положение гена MUC5AC (в SEQ ID NO:1)
AC000313	AD07720	1921
AC000431	AD08083	5029
AC000432	AD08084	5029

Номер AC-дуплекса	Соответствующий номер AD-дуплекса	Целевое положение гена MUC5AC (в SEQ ID NO:1)
AC000433	AD08085	5029
AC000434	AD08086	9729
AC000435	AD08087	9729
AC000436	AD08088	15052
AC000437	AD08089	15052
AC000480	AD08174	3535
AC000482	AD08173	3535
AC000483	AD08243	3535
AC000484	AD08244	3535
AC000485	AD08175	3535
AC000486	AD08176	3535
AC000487	AD08177	3535
AC000502	AD08222	N/A (специфич. для мышей)
AC000503	AD08223	N/A (специфич. для мышей)
AC000504	AD08224	N/A (специфич. для мышей)
AC000505	AD08225	N/A (специфич. для мышей)
AC000506	AD08226	N/A (специфич. для мышей)
AC000507	AD08227	N/A (специфич. для мышей)
AC000508	AD08228	N/A (специфич. для мышей)
AC000509	AD08229	N/A (специфич. для мышей)
AC000510	AD08230	N/A (специфич. для мышей)
AC000511	AD08231	N/A (специфич. для мышей)
AC000512	AD08232	N/A (специфич. для мышей)
AC000513	AD08233	N/A (специфич. для мышей)
AC000805	AD07716	304
AC000806	AD07717	304
AC000807	AD07718	1921
AC000808	AD07719	1921
AC000809	AD07721	1832
AC000810	AD07722	1832
AC000811	AD07723	1832
AC001128	AD08678	15052
AC001129	AD08679	15052
AC001130	AD08680	15052
AC001131	AD08681	15052
AC000832	AD08420	5029
AC000833	AD08421	5029
AC000834	AD08422	5029
AC000835	AD08423	15052
AC000836	AD08424	15052

Номер AC-дуплекса	Соответствующий номер AD-дуплекса	Целевое положение гена MUC5AC (в SEQ ID NO:1)
AC001305	AD09240	4993
AC001306	AD09241	4993
AC001708	AD09863	3535
AC001709	AD09864	3535
AC001710	AD09865	3535

Таблица 11. ID-номера конъюгатов с химически модифицированными антисмысловыми и смысловыми цепями

(включая линкеры и конъюгаты)

ID-номер АС	Смысловая цепь (полностью модифицированная с конъюгированным направляющим лигандом) (5' → 3')	SEQ ID NO.	Антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.
AC000313	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsa 2NaguaugCfUfCfaguacugiuas (invAb)	1483	cPrpusAfscsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1073
AC000431	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugagauccas (invAb)	1486	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsG	1112
AC000432	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugaiauccas (invAb)	1487	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsG	1112
AC000433	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugagauccas (invAb)	1486	cPrpusGfsgsAfuCfu _{UNA} CfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsG	1113
AC000434	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) cscuggaccAfAfGfugguugacas (invAb)	1488	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaGfsg	1114
AC000435	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) cscuggaccAfAfGfugguuiacas (invAb)	1489	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaGfsg	1114
AC000436	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaUCAfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	cPrpusUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuCfsg	1115
AC000437	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaUCAfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfucucsg	1116
AC000480	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1491	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127
AC000482	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1491	usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1065
AC000483	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1491	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcicAfgAfaCfaGfsc	1142
AC000484	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb)	1491	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcgcAfgAfaCfaGfsc	1143
AC000485	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfUfGfacuacuacaas (invAb)	1492	usUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1128
AC000486	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfUfGfacuacuacaas (invAb)	1492	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1129
AC000487	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfUfGfacuacuacaas (invAb)	1492	cPrpusUfsgsuaguagucAfcAfgAfacagsc	1130
AC000502	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) asccauguGfCfUfacaacuaugas (invAb)	1484	cPrpusCfsasuaguuguaGfcAfcAfggggsu	1131
AC000503	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) asccagaucAfUfCfucaacaacas (invAb)	1493	usGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgGfsu	1715
AC000504	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) asccagaucAfUfCfucaacaacas (invAb)	1493	cPrpusGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgGfsu	1132
AC000505	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) asccagaucAfUfCfucaacaacas (invAb)	1493	cPrpusGfsusuguugaagAfuGfaUfcuggsu	1133
AC000506	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsgcucuguGfGfUfaacuacaacas (invAb)	1494	cPrpusGfsusUfgAfaGfuUfaCfcAfcAfgAfgCfsc	1134
AC000507	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsagcguggAfGfAfaugaaaaguas (invAb)	1495	cPrpusAfscsUfuUfuCfaUfuCfuCfcAfcGfcUfsc	1135

ID-номер АС	Смысловая цепь (полностью модифицированная с конъюгированным направляющим лигандом) (5' → 3')	SEQ ID NO.	Антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.
AC000508	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsggagaauGfAfAfaaguaugcuas (invAb)	1496	cPrpusAfsGsgsCfaUfaCfuUfuUfcAfuUfcUfcCfsc	1136
AC000509	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csuucucgaAfCfUfgcauguaugas (invAb)	1497	cPrpusCfsasUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfsG	1137
AC000510	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscucgaacUfGfCfauguaugacas (invAb)	1498	cPrpusGfsusCfaUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfsc	1138
AC000511	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csucgaacuGfCfAfuguaugacaas (invAb)	1499	cPrpusUfsgsUfcAfuAfcAfuGfcAfgUfuCfGfAfsG	1139
AC000512	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) cscacuguuCfUfGfugacuacuaas (invAb)	1500	cPrpusUfsasGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfuGfsg	1140
AC000513	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csacuguucUfGfUfgacuacuacas (invAb)	1501	cPrpusGfsusAfgUfaGfuCfaCfaGfaAfcAfgUfsg	1141
AC000805	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csagcuuccAfCfUfacaaiaccuus (invAb)	1503	cPrpasAfsGsgsGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1071
AC000806	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csagcuuccAfCfUfacaagaccuus (invAb)	1504	cPrpasAfsGsgsGfuCfu _{UNA} UfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1072
AC000807	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas (invAb)	1505	cPrpusAfsGsgsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1073
AC000808	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas (invAb)	1505	cPrpusAfsGsgsCfaGfu _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1074
AC000809	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscCuucuuCfAfAfcaccuucuaas (invAb)	1506	cPrpusUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1075
AC000810	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscCuucuuCfAfAfcacuucuaas (invAb)	1507	cPrpusUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1075
AC000811	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscCuucuuCfAfAfcacuucuaas (invAb)	1508	cPrpusUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1075
AC000832	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugaiuccas (invAb)	1487	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasG	1148
AC000833	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugagauccas (invAb)	1486	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasG	1148
AC000834	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csugcuacaAfCfUfaugaiuccas (invAb)	1510	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasG	1148
AC000835	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagauCfaUfcUfucaacaacaas (invAb)	1511	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfucucsg	1116
AC000836	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagauCfaUfcUfucaacaacaas (invAb)	1511	cPrpusUfsgsuuguugaaGfaUfgAfucucsg	1149
AC001128	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucsg	1176
AC001129	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaucaUfCfUfuca_2Nacaacaas (invAb)	1512	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucsg	1176
AC001130	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	cPrpusUfsgsUfuguU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucsg	1177
AC001131	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) csgagaucaUfCfUfucaacaacaas (invAb)	1490	cPrpusUfsgsUfU _{UNA} guugaaGfaUfgAfucucsg	1178
AC001305	Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscugauUfuGfCfugaacaagaas (invAb)	1513	usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc	1166

ID-номер АС	Смысловая цепь (полностью модифицированная с конъюгированным направляющим лигандом) (5' → 3')	SEQ ID NO.	Антисмысловая цепь (5' → 3')	SEQ ID NO.
AC001306	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb)	1513	cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc	1191
AC001708	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1514	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127
AC001709	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugguucuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1515	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127
AC001710	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscguucuGfcGfacuacuacaas (invAb)	1516	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC приготавливают или получают в виде соли, смешанной соли или свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC приготавливают или получают в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC приготавливают или получают в виде фармацевтически приемлемой натриевой или калиевой соли. РНКі-агенты, представленные в настоящем описании, после доставки в клетку, экспрессирующую ген MUC5AC, ингибируют или "выключают" экспрессию одного или нескольких генов MUC5AC *in vivo* и/или *in vitro*.

Направляющие группы, линкерные группы, модуляторы фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) и средства доставки

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC содержит или конъюгирован с одной или несколькими нуклеотидными группами, которые включают (но не ограничиваясь только ими) направляющую группу, линкерную группу, модулятор фармакокинетики /фармакодинамики (ФК/ФД), полимер для доставки или средство доставки. Нуклеотидная группа может усиливать таргетинг, доставку или присоединение РНКі-агента. Нуклеотидная группа может быть ковалентно связана с 3'- и/или 5'-концом или смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКі MUC5AC содержит нуклеотидную группу, сцепленную с 3'- и/или 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная группа сцеплена с 5'-концом смысловой цепи агента для РНКі MUC5AC. Нуклеотидная группа может быть сцеплена прямо или опосредованно с РНКі-агентом через линкер/линкерную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная группа сцеплена с РНКі-агентом через лабильную, расщепляемую или обратимую связь или линкер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная группа усиливает фармакокинетические свойства или биораспределение РНКі-агента или конъюгата, к которому она присоединена, улучшая специфическое для клетки или ткани распределение и специфическое для клетки поглощение

конъюгата. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная группа усиливает эндоцитоз РНКi-агента.

Направляющие группы или направляющие фрагменты усиливают фармакокинетические свойства или биораспределение конъюгата или РНКi-агента, к которым они присоединены, улучшая специфическое для клетки (в некоторых случаях включая специфическое для органа) распределение и специфическое для клетки (или специфическое для органа) поглощение конъюгата или РНКi-агента. Направляющая группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной, четырехвалентной или иметь более высокую валентность в отношении мишени, к которой она направлена. Репрезентативные направляющие группы включают (но не ограничиваясь только ими) соединения, обладающие аффинностью к расположенной на клеточной поверхности молекуле, лиганды клеточного рецептора, гаптен, антитела, моноклональные антитела, фрагменты антител и миметики антител, обладающие аффинностью к молекулам клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу соединяют с РНКi-агентом с помощью линкера, такого как ПЭГ-линкер, или одного, двух или трех абазических остатков и/или остатков рибитола (абазическая рибоза), которые в некоторых случаях могут служить в качестве линкеров.

Направляющую группу с линкером или без него можно присоединять к 5'-или 3'-концу любых смысловых и/или антисмысловых цепей, представленных в таблицах 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11. Линкер с направляющей группой или без нее можно присоединять к 5'-или 3'-концу любых смысловых и/или антисмысловых цепей, представленных в таблицах 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11.

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно синтезировать так, чтобы они имели реакционноспособную группу, такую как аминогруппа (обозначенная также в настоящем описании как амин), на 5'-конце и/или на 3'-конце. Реакционноспособную группу впоследствии можно применять для присоединения направляющего фрагмента с использованием методов, известных в данной области.

Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно синтезировать так, чтобы они имели $\text{NH}_2\text{-C}_6$ -группу на 5'-конце смысловой цепи РНКi-агента.

Концевая аминокетильная группа впоследствии может вступать в реакцию с образованием конъюгата, например, с группой, которая включает направляющий лиганд интегрина $\alpha\beta6$. В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно синтезировать так, чтобы они имели одну или несколько алкильных групп на 5'-конце смысловой цепи РНКi-агента. Концевая(ые) алкильная(ые) группа(ы) впоследствии может(гут) вступать в реакцию с образованием конъюгата, например, с группой, которая включает направляющий лиганд интегрина $\alpha\beta6$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющая группа содержит направляющий лиганд интегрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющий лиганд интегрина представляет собой направляющий лиганд интегрина $\alpha\beta6$. Применение направляющего лиганда интегрина $\alpha\beta6$ облегчает специфический для клетки таргетинг клеток, которые имеют $\alpha\beta6$ на соответствующей поверхности, и связывание направляющего лиганда интегрина может облегчать проникновение терапевтического агента, такого как РНКi-агент, с которым он связан, в клетки, такие как эпителиальные клетки, включая легочные эпителиальные клетки и почечные эпителиальные клетки. Направляющие лиганды интегрина могут быть мономерными или одновалентными (например, иметь один таргетирующий интегрин фрагмент) или мультимерными или мновалентными (например, иметь несколько таргетирующих интегрин фрагментов). Направляющую группу можно присоединять к 3'- и/или 5'-концу РНКi-олигонуклеотида с использованием методов, известных в данной области. Получение направляющих групп, таких как направляющие лиганды интегрина $\alpha\beta6$, описано, например, в публикации международной заявки на патент WO 2018/085415 и публикации международной заявки на патент WO 2019/089765, содержание каждой из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющие группы связывают с агентами для РНКi MUC5AC без использования дополнительного линкера. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющую группу создают так, чтобы она содержала линкер, присутствующий для облегчения связывания с агентом для РНКi MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда два или большее количество РНКi-агентов

содержатся в композиции, то два или большее количество РНКi-агентов можно связывать с соответствующими направляющими группами с использованием одинаковых линкеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда два или большее количество РНКi-агентов содержатся в композиции, то два или большее количество РНКi-агентов связывают с соответствующими направляющими группами с использованием различных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления изобретения с РНКi-агентом конъюгируют линкерную группу. Линкерная группа облегчает ковалентное связывание агента с направляющей группой, модулятором фармакокинетики, полимером для доставки или средством доставки. Линкерная группа может быть связана с 3'-концом и/или 5'-концом смысловой цепи или антисмысловой цепи РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения линкерную группу связывают со смысловой цепью РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения линкерную группу конъюгируют с 5'-концом смысловой цепи РНКi-агента. Примеры линкерных групп включают (но не ограничиваясь только ими): С6-SS-С6, 6-SS-6, реакционноспособные группы, такие как первичные амины (например, NH₂-С6) и алкины, алкильные группы, абазические остатки /нуклеотиды, аминокислоты, функционализированные триалкильные группы, рибитол и/или ПЭГ-группы. Примеры конкретных линкерных группы представлены в таблице 12.

Линкер или линкерная группа представляет собой связь между двумя атомами, которая соединяет одну химическую группу (такую как РНКi-агент) или представляющий интерес сегмент с другой химической группой (такой как направляющая группа, модулятор фармакокинетики или полимер для доставки) или представляющим интерес сегментом посредством одной или нескольких ковалентных связей. Лабильное сцепление содержит лабильную связь. Сцепление может необязательно включать спейсер, который увеличивает расстояние между двумя смежными атомами. Спейсер может дополнительно повышать гибкость и/или длину связи. Спейсеры включают (но не ограничиваясь только ими) алкильные группы, алкенильные группы, алкинильные группы, арильные группы, аралкильные группы, аралкенильные группы и аралкинильные группы; каждая из которых может содержать один или несколько гетероатомов, гетероциклов, аминокислот, нуклеотидов и сахаридов.

Спейсерные группы хорошо известны в данной области, и представленный выше перечень не предназначен для ограничения объема описания. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC конъюгируют с фрагментом полиэтиленгликоля (ПЭГ) или с гидрофобной группой, имеющей 12 или большее количество атомов углерода, такой как холестериновая или пальмитоильная группа.

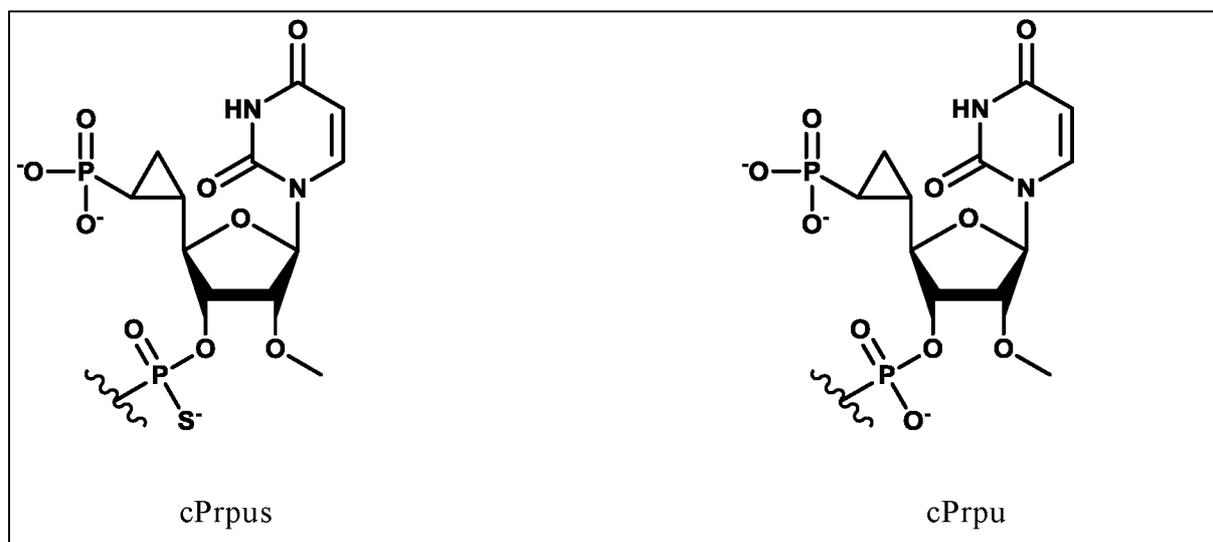
В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC связывают с одним или несколькими модуляторами фармакокинетики /фармакодинамики (ФК/ФД). Модуляторы ФК/ФД могут увеличивать время циркуляции конъюгированного лекарственного средства и/или повышать активность РНКi-агента за счет улучшенного связывания с клеточным рецептором, улучшенного поглощения клетками и/или другими путями. Различные модуляторы ФК /ФД, которые можно применять в сочетании с РНКi-агентами, известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулятор ФК/ФД может представлять собой холестерин или холестериновые производные, или в некоторых ситуациях модулятор ФК/ФД может состоять из алкильных групп, алкенильных групп, алкинильных групп, арильных групп, аралкильных групп, аралкенильных групп или аралкинильных групп, каждая из которых может быть линейной, разветвленной, циклической и/или замещенной или незамещенной. В некоторых вариантах осуществления изобретения местом присоединения указанных фрагментов является 5' - или 3' - конец смысловой цепи в 2' -положении рибозного кольца любого указанного нуклеотида смысловой цепи, и/или он может быть присоединен к фосфатному или фосфоротиоатному каркасу в любом положении смысловой цепи.

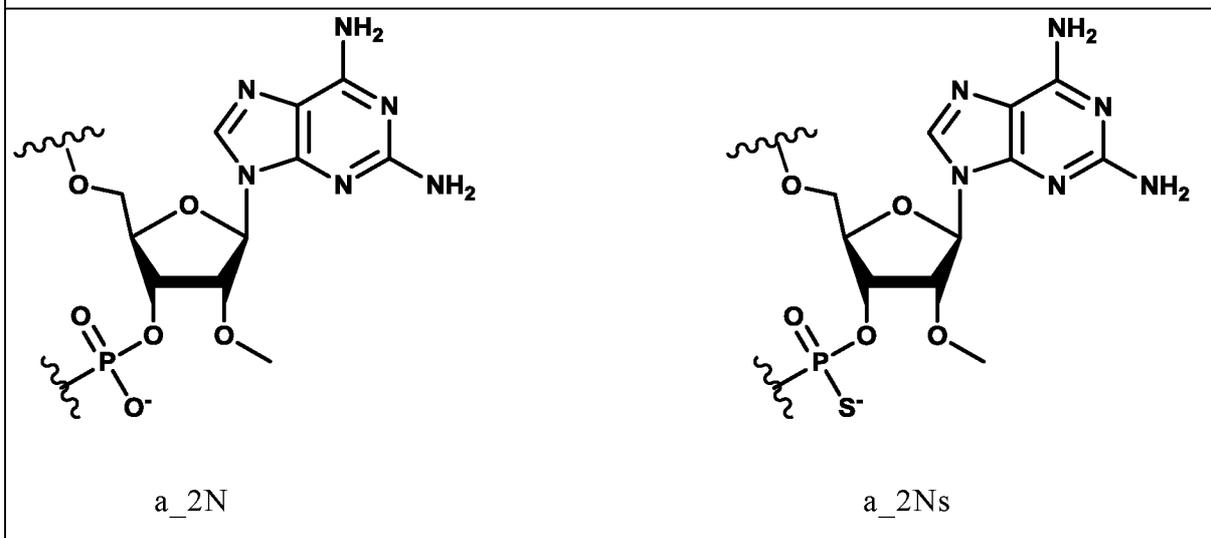
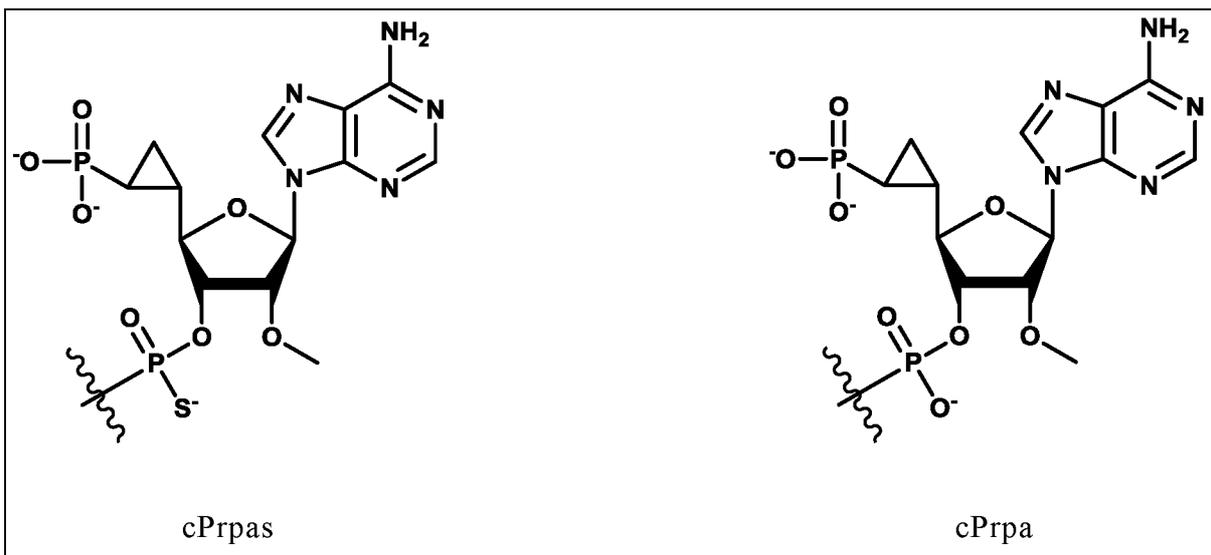
Любая из нуклеотидных последовательностей агента для РНКi MUC5AC, представленных в таблицах 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11, независимо от того, является она модифицированной или немодифицированной, может содержать 3' и/или 5' -концевую направляющую(ие) группу(ы), линкерную(ые) группу(ы) и/или модулятор(ы) ФК/ФД. Любая из последовательностей агента для РНКi MUC5AC, представленных в таблицах 3, 4, 5, 6, 7 и 11, или иным образом упомянутая в настоящем описании, которая содержит 3' и/или 5' -концевую направляющую группу, линкерную группу и/или модулятор ФК/ФД, может в альтернативном варианте не содержать 3' - или 5' -концевую направляющую группу, линкерную

группу и/или модулятор ФК/ФД, или может содержать различные 3'- или 5'-
направляющие группы, линкерные группы и/или модуляторы ФК/ФД, включая
указанные в таблице 12 (но не ограничиваясь только ими). Любые из дуплексов
агентов для РНКi MUC5AC, перечисленные в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и
5 11, независимо от того, являются они модифицированными или
немодифицированными, могут содержать дополнительно направляющую группу
или линкерную группу, включая указанные в таблице 11 (но не ограничиваясь
только ими), и направляющая группа или линкерная группа может быть
присоединена к 3'- или 5'-концу либо смысловой цепи, либо антисмысловой
10 цепи дуплекса агента для РНКi MUC5AC.

Примеры конкретных модифицированных нуклеотидов, кэпирующих
фрагментов и линкерных групп представлены в таблице 12.

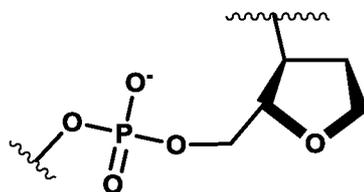
Таблица 12. Структуры репрезентативных различных модифицированных
нуклеотидов, кэпирующих фрагментов и линкерных групп (в которых [~]
15 обозначает точку присоединения)





При расположении внутри:

Связь в направлении 5'-конца

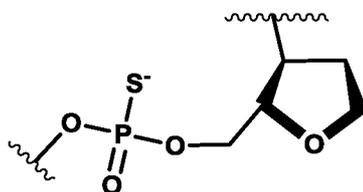


Связь в направлении 3'-конца

(инверт. Ат)

При расположении внутри:

Связь в направлении 5'-конца

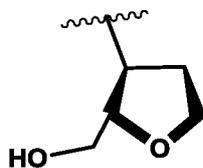


Связь в направлении 3'-конца

(инверт.Ат)s

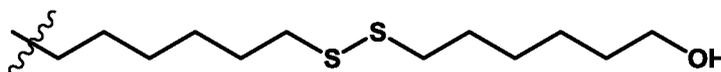
При расположении на 3'-конце:

Связь в направлении 5'-конца



(инверт.Ат)

При расположении на 3'-конце:



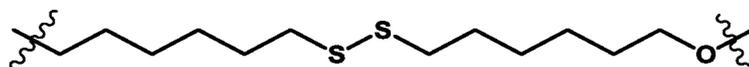
Связь в направлении 5'-конца

(C6-SS-C6)

При расположении внутри:

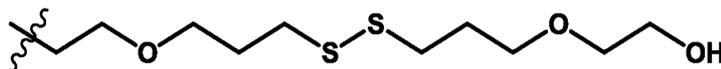
Связь в направлении 5'-конца

Связь в направлении 3'-конца



(C6-SS-C6)

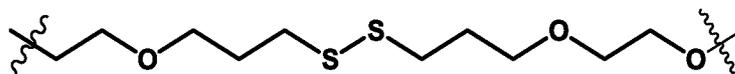
При расположении на 3'-конце:



Связь в направлении 5'-конца

(6-SS-6)

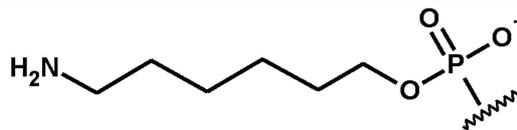
При расположении внутри:



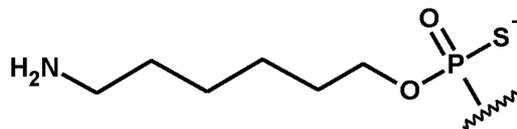
Связь в направлении 5'-конца

Связь в направлении 3'-конца

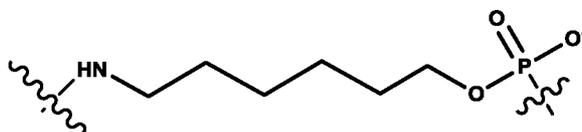
(6-SS-6)



(NH₂-C₆)

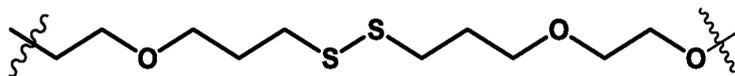


(NH₂-C₆)_s



-C₆-

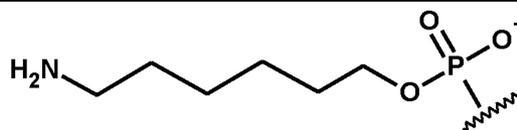
При расположении внутри:



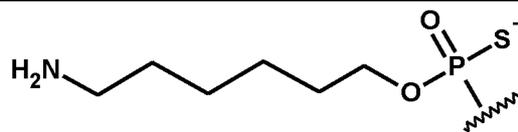
Связь в направлении 5'-конца

Связь в направлении 3'-конца

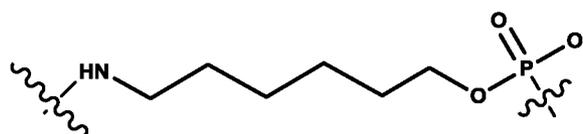
(6-SS-6)



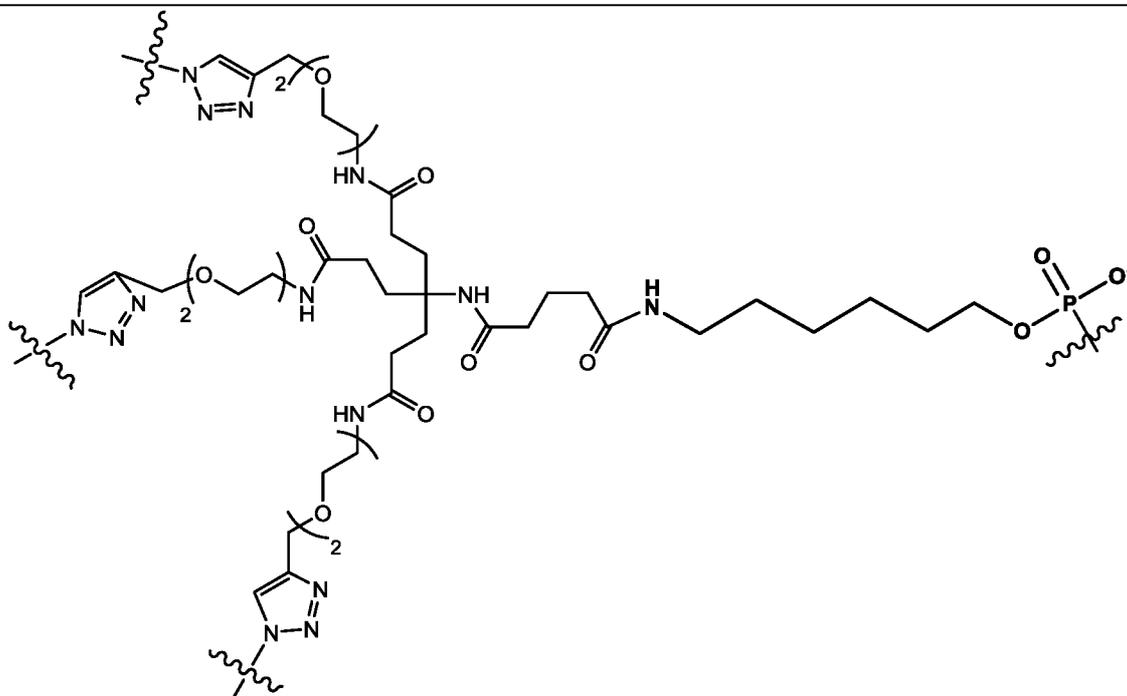
(NH₂-C₆)



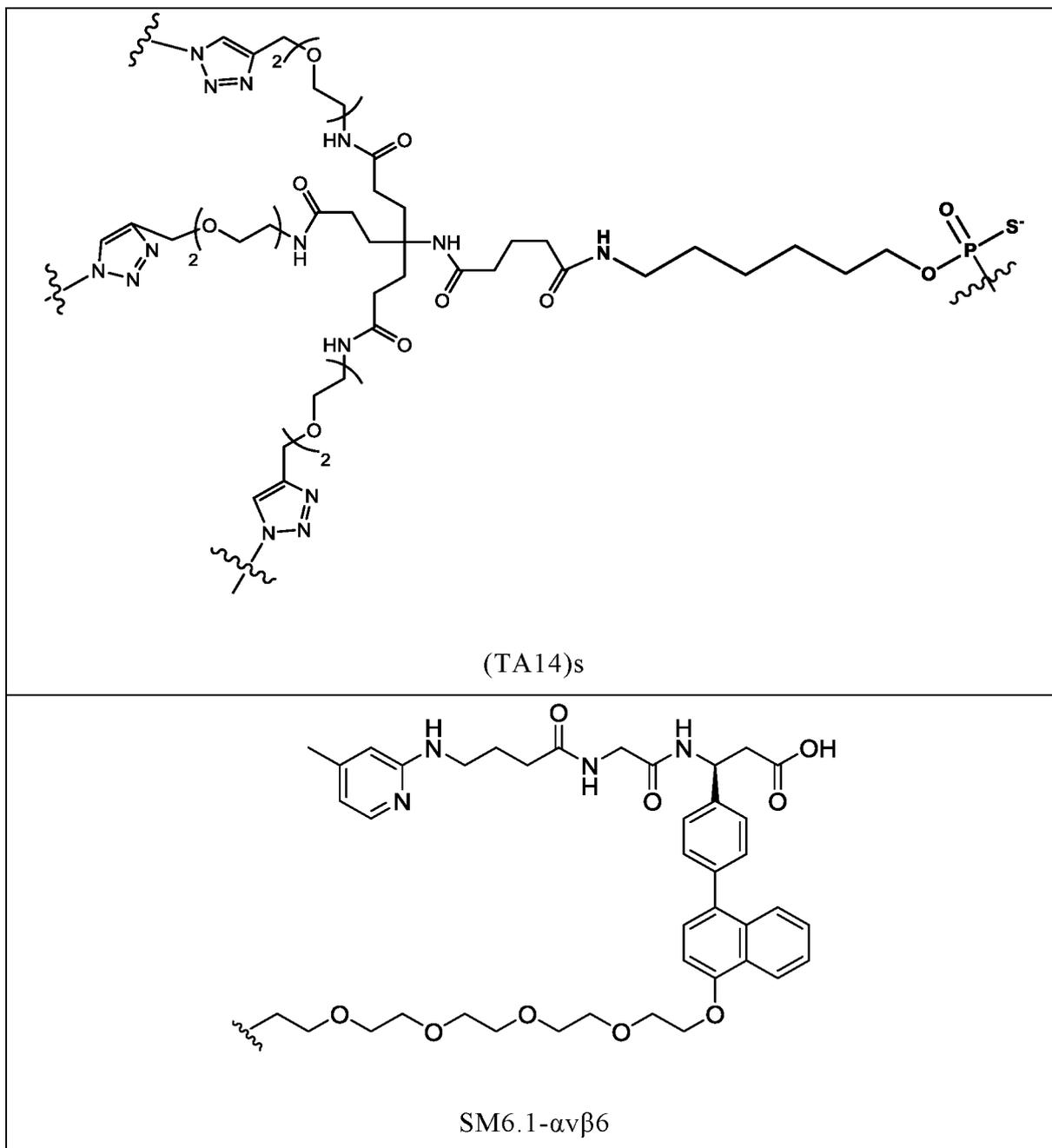
(NH₂-C₆)_s



-C₆-



(TA14)



В альтернативном варианте можно применять другие линкерные группы, известные в данной области. Во многих случаях линкерные группы можно приобретать на коммерческих условиях или, альтернативно этому, они могут быть включены в поступающие в продажу нуклеотидные фосфорамидиты (см., например, публикацию международной заявки на патент WO 2019/161213, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки).

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC доставляют без конъюгации с направляющим лигандом или

модулятором фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) (обозначен как "оголенный" или "голый РНКi-агент").

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC конъюгируют с направляющей группой, линкерной группой, модулятором ФК и/или другой нуклеотидной группой для облегчения доставки агента для РНКi MUC5AC в выбранную клетку или ткань, например, в эпителиальную клетку *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент для РНКi MUC5AC конъюгируют с направляющей группой, где направляющая группа включает направляющий лиганд интегрина. В некоторых вариантах осуществления направляющий лиганд интегрина представляет собой направляющий лиганд интегрина $\alpha\upsilon\beta6$. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющая группа включает один или несколько направляющих лигандов интегрина $\alpha\upsilon\beta6$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для доставки РНКi-агента в клетку или ткань можно применять средство доставки. Средство доставки представляет собой соединение, которое улучшает доставку РНКi-агента в клетку или ткань. Средство доставки может включать или состоять из: полимера, такого как амфипатический полимер, мембраноактивный полимер, пептид, мелиттиновый пептид, мелиттиноподобный пептид (MLP), липид, обратимо модифицированный полимер или пептид или обратимо модифицированный мембраноактивный полиамин.

В некоторых вариантах осуществления РНКi-агенты можно объединять с липидами, наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, DPC или другими системами доставки, доступными в данной области для доставки нуклеиновых кислот (но не ограничиваясь только ими). РНКi-агенты можно также химически конъюгировать с направляющими группами, липидами (включая, но не ограничиваясь только ими, холестерин и холестериновые производные), капсулировать в наночастицы, липосомы, мицеллы, конъюгировать с полимерами или DPC (см., например, WO 2000/053722, WO 2008/022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, содержание каждой из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки) с помощью ионофореза или путем включения в другие средства доставки или системы, доступные в данной области, такие как

5 гидрогели, циклодекстрины, биоразлагаемые нанокапсулы, биоадгезивные микросферы или белковые векторы. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты можно конъюгировать с антителами, обладающими аффинностью к легочным эпителиальным клеткам. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты можно связывать с направляющими лигандами, которые обладают аффинностью к легочным эпителиальным клеткам или рецепторам, присутствующим на легочных эпителиальных клетках.

Фармацевтические композиции и препараты

10 Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно получать в виде фармацевтических композиций или препаратов (которые обозначают также в настоящем описании как "лекарственные средства"). В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции включают по меньшей мере один агент для РНКi MUC5AC.

15 Указанные фармацевтические композиции являются особенно ценными для ингибирования экспрессии мРНК MUC5AC в клетке-, группе клеток-, ткани-мишени или в организме-мишени. Фармацевтические композиции можно применять для лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, на которое может оказывать благоприятное действие снижение уровня мРНК-мишени или ингибирование экспрессии гена-мишени.

20 Фармацевтические композиции можно применять для лечения субъекта, имеющего риск развития заболевания или нарушения, на которое может оказывать благоприятное действие снижение уровня мРНК-мишени или ингибирование экспрессии гена-мишени. В одном из вариантов осуществления изобретения способ включает введение агента для РНКi MUC5AC, связанного с направляющим лигандом, указанным в настоящем описании, субъекту, подлежащему лечению. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов (включая наполнители, носители, разбавители и/или полимеры для доставки) добавляют в фармацевтические композиции, которые включают агент для РНКi MUC5AC, создавая тем самым фармацевтический препарат или лекарственное средство, 25 который/которое можно доставлять *in vivo* субъекту, в том числе человеку.

30 Фармацевтические композиции, которые включают агент для РНКi MUC5AC, и способы, указанные в настоящем описании, снижают уровень

мРНК-мишени в клетке, группе клеток, ткани, органе или у субъекта при введении субъекту в терапевтически эффективном количестве, указанном в настоящем описании, агента для РНКi MUC5AC, ингибируя тем самым экспрессию мРНК MUC5AC у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта ранее идентифицировано и диагностировано наличие заболевания или нарушения, которое может быть обусловлено по меньшей мере частично снижением экспрессии MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта ранее диагностировано наличие одного или нескольких мукообструктивных заболеваний легких, таких как астма, СФ, COPD, NCFB, PCD. В некоторых вариантах осуществления изобретения мукообструктивное заболевание легких представляет собой тяжелую форму астмы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта ранее диагностировано наличие интерстициальных заболеваний легких, рака (такого как аденокарциномы легких, рак поджелудочной железы, карцинома слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарцинома, рак яичников и другие опухоли), респираторных инфекций (таких как вызываемые респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, риновирусом), среднего отита, воспалительных заболеваний кишечника, желчнокаменной болезни, аллергического ринита, хронического риносинусита или полипоза носа.

Представленные в настоящем описании варианты осуществления изобретения включают фармацевтические композиции, предназначенные для доставки агента для РНКi MUC5AC к эпителиальным клеткам легких *in vivo*. Указанные фармацевтические композиции могут включать, например, агент для РНКi MUC5AC, конъюгированный с направляющей группой, которая содержит направляющий лиганд интегрин. В некоторых вариантах осуществления изобретения направляющий лиганд интегрин включает лиганд интегрин $\alpha\beta6$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные фармацевтические композиции, включающие агент для РНКi MUC5AC, применяют для лечения или воздействия на клинические проявления у субъекта, на которого может оказывать благоприятное действие ингибирование экспрессии MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения одну или несколько фармацевтических композиций вводят в терапевтически или

профилактически эффективном количестве субъекту, который нуждается в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение любого из указанных агентов для РНКi MUC5AC можно применять для уменьшения количества, тяжести и/или частоты симптомов заболевания у субъекта.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные агенты для РНКi MUC5AC необязательно объединяют с одним или несколькими дополнительными (т.е. вторым, третьим и т.д.) терапевтическими средствами. Второе терапевтическое средство может представлять собой другой агент для РНКi MUC5AC (например, агент для РНКi MUC5AC, мишенью которого является другая последовательность в гене MUC5AC). В некоторых вариантах 10 осуществления изобретения второе терапевтическое средство может представлять собой РНКi-агент, мишенью которого является ген MUC5AC. Дополнительное терапевтическое средство может также представлять собой низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела и/или аптамер. 15 Агенты для РНКi MUC5AC с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами или без них можно объединять с одним или несколькими эксципиентами с получением фармацевтических композиций.

Описанные фармацевтические композиции, которые включают агент для РНКi MUC5AC, можно применять для лечения по меньшей мере одного 20 симптома у субъекта, который имеет заболевание или нарушение, на которое может оказывать благоприятное действие снижение или ингибирование экспрессии мРНК MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве одну или несколько фармацевтических композиций, которые включают агент для РНКi MUC5AC, 25 осуществляя тем самым лечение симптома. В других вариантах осуществления изобретения субъекту вводят в профилактически эффективном количестве один или несколько агентов для РНКi MUC5AC, осуществляя тем самым предупреждение или ингибирование по меньшей мере одного симптома.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько описанных агентов для РНКi MUC5AC вводят млекопитающему в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой человека.

Метод введения представляет собой путь, с помощью которого агент для РНКi MUC5AC приводят в контакт с организмом. В целом, методы введения лекарственных средств, олионуклеотидов и нуклеиновых кислот для лечения млекопитающего хорошо известны в данной области и их можно применять для введения композиций, указанных в настоящем описании. Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно вводить любым приемлемым путем в препарате, адаптированном соответствующим образом для конкретного пути. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения представленные в настоящем описании фармацевтические композиции вводят путем ингаляции, интраназального введения, интратрахеального введения или орофарингеальной аспирации. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, внутрисуставно, внутрь глаза или внутривнутрибрюшинно, или применять местно.

Фармацевтические композиции, включающие агент для РНКi MUC5AC, указанный в настоящем описании, можно доставлять в клетку, группу клеток, ткань или в организм субъекта, используя технологии доставки олигонуклеотидов, известные в данной области. В целом, любой приемлемый метод, известный в данной области для доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*), можно адаптировать для использования в сочетании с композициями, указанными в настоящем описании. Например, доставку можно осуществлять путем локального введения (например, прямой инъекции, имплантации или местного введения), системного введения или подкожным, внутривенным, внутривнутрибрюшинным или парентеральным путями, включая внутривнутричерепное (например, внутривнутрижелудочковое, интрапаренхиматозное и интратрахеальное), внутримышечное, трансдермальное, введение в дыхательные пути (аэрозоль), назальное, оральное, ректальное или местное (включая трансбуккальное и подъязычное) введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят путем ингаляции, интраназального введения, орофарингеальной аспирации или интратрахеального введения. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения требуется, чтобы агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем

описании, ингибировали экспрессию гена MUC5AC в легочном эпителии, для чего введение посредством ингаляции (например, с помощью ингаляционного устройства, такого как дозированный ингалятор, или небулайзер, такой как струйный небулайзер или небулайзер с вибрирующей сеткой, или ингалятор с мягким туманом) является особенно предпочтительным и целесообразным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, содержит один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, приготавливают для введения субъекту.

В контексте настоящего описания фармацевтическая композиция или лекарственное средство включает в фармакологически эффективном количестве по меньшей мере одно из описанных терапевтических соединений и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты (эксципиенты) представляют собой субстанции, отличные от активного фармацевтического ингредиента (API, терапевтический продукт, например, агент для РНКi MUC5AC), которые специально включают в систему доставки лекарственных средств. Эксципиенты не оказывают или не предназначены для оказания терапевтического действия в предполагаемой дозировке. Эксципиенты могут а) способствовать обработке системы доставки лекарственного средства в процессе производства, б) защищать, поддерживать или повышать стабильность, биодоступность или приемлемость для пациента API, в) способствовать идентификации продукта и/или г) улучшать любые другие характеристики общей безопасности, эффективности доставки API во время хранения или применения. Фармацевтически приемлемый эксципиент может представлять собой или не представлять собой инертную субстанцию.

Эксципиенты включают (но не ограничиваясь только ими): усилители абсорбции, антиадгезивы, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, связующие вещества, забуферивающие агенты, носители, агенты для нанесения покрытия, красители, усилители доставки, полимеры для доставки, детергенты, декстран, декстозу, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, пролонгаторы действия, наполнители, корригенты (ароматизаторы), глиданты (регуляторы сыпучести), увлажнители, замасливатели, масла, полимеры, консерванты,

физиологический раствор, соли, растворители, сахара, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, замедляющие высвобождение матрицы, подслащивающие вещества, загустители, тонизирующие вещества, транспортирующие вещества, водоотталкивающие агенты и увлажнители.

5 Фармацевтические композиции, пригодные для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления при необходимости стерильных инъекруемых растворов или дисперсии. Для внутривенного введения приемлемые носители включают физиологический раствор, 10 бактериостатическую воду, Stremophor® ELTM (фирма BASF, Парсиппани, шт. Нью-Джерси) или забуренный фосфатом физиологический раствор (ЗФР). Они должны быть стабильными в условиях производства и хранения и должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную 15 среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их приемлемые смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Во 20 многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонирующие агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, и хлорид натрия. Для достижения пролонгированной абсорбции композиций для инъекций можно включать в композицию агент, который замедляет абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин.

25 Стерильные растворы для инъекций можно приготавливать путем добавления действующего вещества в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем введения действующего 30 вещества в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций, методы приготовления включают вакуумную сушку и

сублимационную сушку, с помощью которых получают порошок, содержащий действующее вещество плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации раствора.

5 Препараты, пригодные для внутрисуставного введения, могут иметь форму стерильного водного препарата лекарственного средства, который может находиться в микрокристаллической форме, например, в форме водной микрокристаллической суспензии. Липосомальные препараты или биоразлагаемые полимерные системы можно также использовать для получения лекарственного средства как для внутрисуставного, так и для
10 офтальмологического применения.

 Препараты, пригодные для ингаляционного введения, можно приготавливать путем введения действующего вещества в требуемом количестве в соответствующий растворитель с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, препараты для ингаляционного введения представляют собой
15 стерильные растворы с физиологическим рН и имеют низкую вязкость (< 5 сП). Для баланса тоничности в препарат можно добавлять соли. В некоторых случаях для повышения растворимости действующего вещества и улучшения характеристик аэрозоля можно добавлять поверхностно-активные вещества или соразтворители. В некоторых случаях для контроля вязкости можно добавлять
20 эксципиенты для контроля вязкости для обеспечения размера и распределения распыляемых капель.

 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические препараты, которые включают агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, пригодные для введения путем ингаляции, можно
25 приготавливать в воде для инъекций (стерильная вода), изотоническом физиологическом растворе (0,9%-ный раствор соли) или водном натрий-фосфатном буфере (например, агент для РНКi MUC5AC, приготовленный в 0,5мМ одноосновном фосфате натрия и 0,5мМ двухосновном фосфате натрия в воде).

30 Действующие вещества можно приготавливать с носителями, которые должны защищать соединение от быстрого выведения из организма, как в случае препарата с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые,

биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Методы получения таких препаратов должны быть очевидны специалистам в данной области. В качестве фармацевтически приемлемых носителей можно использовать также липосомальные суспензии. Их можно получать методами, известными специалистам в данной области, например, описанными в патенте США № 4522811.

Агенты для РНКі MUC5AC можно включать в композиции в виде стандартных доз лекарственного средства для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная доза лекарственного средства означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического действия в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Технические требования к описанным стандартным дозам лекарственного средства продиктованы и непосредственно зависят от уникальных характеристик активного соединения и терапевтического действия, которое должен быть достигнуто, а также ограничений, связанных с технологией приготовления такого активного соединения для лечения индивидуумов.

Фармацевтическая композиция может содержать другие дополнительные компоненты, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях. Указанные дополнительные компоненты включают (но не ограничиваясь только ими): противозудные, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства (например, антигистаминные препараты, дифенгидрамин и т. д.). Также предполагается, что клетки, ткани или выделенные органы, которые экспрессируют или содержат указанные в настоящем описании РНКі-агенты, можно использовать в качестве "фармацевтических композиций". В контексте настоящего описания понятие "фармакологически эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или просто "эффективное количество" относится к такому количеству РНКі-агента, которое обеспечивает фармакологический, терапевтический или профилактический результат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, указанные в настоящем описании, дополнительно включают стадию введения или обработки вторым терапевтическим средством в дополнение к введению РНКi-агента, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения второе терапевтическое средство представляет собой другой агент для РНКi MUC5AC (например, агент для РНКi MUC5AC, который таргетирует другую последовательность в MUC5AC-мишени). В других вариантах осуществления изобретения второе терапевтическое средство может представлять собой низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела и/или аптамер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описаны композиции, которые включают комбинацию или смесь по меньшей мере двух агентов для РНКi MUC5AC, имеющих различные последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения два или большее количество агентов для РНКi MUC5AC каждый по отдельности и независимо друг от друга сцеплен с направляющими группами. В некоторых вариантах осуществления изобретения два или большее количество агентов для РНКi MUC5AC каждый сцеплен с направляющими группами, которые включают или состоят из направляющих лигандов интегрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения два или большее количество агентов для РНКi MUC5AC каждый сцеплен с направляющими группами, которые включают или состоят из направляющих лигандов интегрина $\alpha\beta6$.

В настоящем описании представлены композиции для доставки агентов для РНКi MUC5AC к легочным эпителиальным клеткам. Кроме того, в настоящем описании представлены в целом композиции для доставки *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC к клеткам, включая эпителиальные клетки почек и/или эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта (GI) или репродуктивных путей и/или эпителиальные клетки глазной поверхности в глазу.

Как правило, эффективное количество агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, может находиться в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 20 мг/кг веса тела на депонируемую в легких дозу (PDD), например от примерно 0,001 до примерно 5 мг/кг веса тела на депонируемую в легких дозу. В некоторых вариантах осуществления

изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг до примерно 3,0 мг/кг веса тела на депонируемую в легких дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может

5 находиться в диапазоне от примерно 0,03 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг веса тела на депонируемую в легких дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 1,0 мг/кг депонируемой в легких дозы в пересчете на вес тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может

10 находиться в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,0 мг/кг депонируемой в легких дозы в пересчете на вес тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может находиться в диапазоне примерно 0,25 мг/кг депонируемой в легких дозы в пересчете на вес тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может находиться в диапазоне примерно

15 примерно 0,50 мг/кг депонируемой в легких дозы в пересчете на вес тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество агента для РНКi MUC5AC может находиться в диапазоне примерно 1,0 мг/кг депонируемой в легких дозы в пересчете на вес тела. Расчет депонируемой в легких дозы (PDD) осуществляли согласно методу, известному в данной области (см. Wolff R.K., Dorato M.A., Toxicologic Testing of Inhaled Pharmaceutical Aerosols, Crit Rev Toxicol., 23(4), 1993, сс. 343-369; Tepper и др., International J. Toxicology, т. 35(4), 2016, сс. 376-392). С помощью сопоставимого и альтернативного приемлемого метода расчета дозы, который хорошо известен

25 в данной области, прежде всего для людей, можно определять доставляемую вдыхаемую дозу (RDD). RDD обозначает количество лекарственного средства, содержащегося в каплях, которые имеют размер, приемлемый для проникновения в легкие. Как правило, эффективное количество агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, может находиться в

30 диапазоне доставляемой вдыхаемой дозы (RDD), составляющей от примерно 0,001 до примерно 5 мг /кг веса тела.

Для клинического применения количество агента для РНКi MUC5AC, необходимое для загрузки в устройство для доставки (например, небулайзер), которое требуется для достижения указанной RDD у людей, должно зависеть от применяемого устройства для доставки (см., например, Hatley R.H.M, Byrne S.M., Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information?, Med Devices, 10, 2017, сс. 17-28). Для некоторых небулайзеров с более низкой эффективностью, например, RDD, составляет приблизительно 15-25% от дозы, загруженной в небулайзер. Для других более эффективных устройств, например, RDD составляет приблизительно 50%, приблизительно 60% или даже более 60% от дозы, загруженной в небулайзер. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиксированную дозу, например, составляющую приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг или приблизительно 300 мг, агента для РНКi MUC5AC можно загружать в соответствующее выбранное устройство, которое должно обеспечивать RDD, составляющую от примерно 0,001 до примерно 5 мг/кг веса тела на дозу. Количество, желаемое или требуемое для введения, вероятно, должно зависеть также от таких параметров, как общее состояние здоровья пациента, относительная биологическая эффективность вводимого соединения, рецептура лекарственного средства, присутствие и типы эксципиента в рецептуре и путь введения. Кроме того, должно быть очевидно также, что вводимую начальную дозу можно увеличивать сверх вышеуказанного верхнего уровня для быстрого достижения желаемого уровня в крови или тканях, или начальная доза может быть ниже оптимальной. В различных вариантах осуществления изобретения дозу можно вводить ежедневно, еженедельно, раз в две недели, раз в три недели, один раз в месяц, один раз в квартал (т.е. один раз в три месяца) или один раз в шесть месяцев. В различных вариантах осуществления изобретения дозу можно вводить с другими интервалами, находящимися в пределах указанного выше диапазона.

Для лечения заболевания или для приготовления лекарственного средства или композиции для лечения заболевания фармацевтические композиции,

представленные в настоящем описании, которые включают агент для РНКi MUC5AC, можно объединять с эксципиентом или с другим терапевтическим средством или вариантом лечения, включая (но не ограничиваясь только ими):
5 второй или другой РНКi-агент, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела, пептид и/или аптамер.

Описанные агенты для РНКi MUC5AC, в случае, когда их добавляют к фармацевтически приемлемым эксципиентам или адъювантам, можно
упаковывать в наборы, контейнеры, пачки или диспенсеры. Фармацевтические
10 композиции, указанные в настоящем описании, можно упаковывать в ингаляторы с сухим порошком или аэрозольные ингаляторы, другие дозированные ингаляторы, небулайзеры, предварительно заполненные шприцы или флаконы.

Способы лечения и ингибирования экспрессии MUC5AC

Агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, можно
15 применять для лечения субъекта (например, человека или другого млекопитающего), имеющего заболевание или нарушение, на которое может оказывать благоприятное воздействие введение РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты, представленные в настоящем описании, можно применять для лечения субъекта (например,
20 человека), на которого может оказывать благоприятное воздействие снижение и/или ингибирование экспрессии мРНК MUC5A и/или снижение уровня рецепторов MUC5AC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты, представленные в настоящем описании, можно применять для лечения субъекта
25 (например, человека), имеющего заболевание или нарушение, при котором на субъекта может оказывать благоприятное действие снижение уровня рецепторов MUC5AC, включая (но не ограничиваясь только ими) мукообструктивные заболевания легких (такие как астма, CF, COPD, NCFB, PCD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, интерстициальные заболевания легких, рак (такой
30 как аденокарциномы легких, рак поджелудочной железы, карцинома слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарцинома, рак яичников и другие опухоли), респираторные инфекции (такие как вызываемые респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, риновирусом), средний отит,

воспалительное заболевание кишечника, желчнокаменная болезнь, аллергический ринит, хронический риносинусит и полипоз носа. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание легких представляет собой тяжелую форму астмы. Лечение субъекта может включать терапевтическое и/или профилактическое лечение. Субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве любой(ые) один или несколько агентов для РНКі MUC5AC, представленных в настоящем описании. Субъект может обозначать человека, пациента или больного человека. Субъект может представлять собой взрослого, подростка, ребенка или младенца. Введение фармацевтической композиции, указанной в настоящем описании, можно осуществлять человеку или животному.

Известно, что повышенная активность мембранного MUC5AC способствует мукообструкции тканей. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные агенты для РНКі MUC5AC применяют для лечения по меньшей мере одного симптома, опосредованного, по меньшей мере частично, снижением уровня MUC5AC, у субъекта. Субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве любой(ые) один или несколько описанных агентов для РНКі MUC5AC. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят в профилактически эффективном количестве любой(ые) один или несколько описанных РНКі-агентов, осуществляя тем самым лечение субъекта путем предупреждения или ингибирования по меньшей мере одного симптома.

В конкретных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании предложены способы лечения заболеваний, нарушений, состояний или патологических состояний, опосредованных, по меньшей мере частично экспрессией гена MUC5AC, у пациента, который нуждается в этом, при этом способы включают введение пациенту любого из агентов для РНКі MUC5AC, представленных в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты для РНКі MUC5AC применяют для лечения или воздействия на клиническую картину или патологическое состояние у пациента, при этом клиническая картина или патологическое состояние опосредованы по меньшей мере частично снижением экспрессии MUC5AC. Субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве один или несколько агентов для РНКі MUC5AC или одну или

несколько композиций, содержащих агенты для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение композиции, содержащей агент для РНКi MUC5AC, представленный в настоящем описании, субъекту, подлежащему лечению.

5 Дополнительным объектом изобретения являются способы лечения (включая профилактическое или превентивное лечение) заболеваний или симптомов, направленные на снижение уровней рецепторов MUC5AC, способы, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, агента для РНКi MUC5AC, который включает антисмысловую цепь, содержащую
10 последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11. В настоящем описании представлены также композиции, предназначенные для применения в указанных способах.

 Описанные агенты для РНКi MUC5AC и/или композиции, которые включают агенты для РНКi MUC5AC, можно применять в способах
15 терапевтического лечения заболеваний или состояний, вызываемых усилением или повышением экспрессии белка MUC5AC или гена MUC5AC. Указанные способы включают введение агента для РНКi MUC5AC, представленного в настоящем описании, субъекту, например, человеку или животному.

 Другим объектом изобретения являются способы лечения (включая
20 профилактическое лечение) патологического статуса (такого как состояние или заболевание), опосредуемого по меньшей мере частично экспрессией MUC5AC, при этом способы включают введение субъекту в терапевтически эффективном количестве РНКi-агента, который включает антисмысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице
25 2, таблице 3 или таблице 11.

 Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC, при этом способы включают введение в клетку РНКi-агента, который включает антисмысловую цепь, содержащую последовательность любой из
30 последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11.

 Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы лечения (включая профилактическое лечение) патологического состояния, опосредуемого по меньшей мере частично

экспрессией MUC5AC, при этом способы включают введение субъекту в терапевтически эффективном количестве РНКi-агента, который включает смысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC, при этом способы включают введение в клетку РНКi-агента, который включает смысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы лечения (включая профилактическое лечение) патологического состояния, опосредуемого по меньшей мере частично экспрессией MUC5AC, при этом способы включают введение субъекту в терапевтически эффективном количестве РНКi-агента, который включает смысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11.

Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC, при этом способы включают введение в клетку РНКi-агента, который включает смысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность любой из последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11.

Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC, при этом способы включают введение субъекту агента для РНКi MUC5AC, который включает смысловую цепь, состоящую из нуклеотидной

последовательности любой из последовательностей, представленных в таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, и антисмысловую цепь, состоящую из нуклеотидной последовательности любой из последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11. Другими вариантами

5 осуществления изобретения, представленными в настоящем описании, являются способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC, при этом способы включают введение субъекту агента для РНКi MUC5AC, который включает смысловую цепь, состоящую из модифицированной последовательности любой из

10 модифицированных последовательностей, представленных в таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11, и антисмысловую цепь, состоящую из модифицированной последовательности любой из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 3 или таблице 11.

Некоторыми вариантами осуществления изобретения являются представленные в описании способы ингибирования экспрессии гена MUC5AC в

15 клетке, при этом способы включают введение одного или нескольких агентов для РНКi MUC5AC, которые содержат дуплексную структуру одного из дуплексов, представленных в таблицах 8А, 8Б, 8В, 9, 10А, 10Б и 11.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество или уровень белка MUC5AC и/или мРНК MUC5AC в некоторых эпителиальных

20 клетках легких субъекта, которому вводят указанный агент для РНКi MUC5AC, снижается по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более чем на 99% по сравнению с субъектом до введения агента для РНКi MUC5AC или с субъектом, не получающим агент для РНКi MUC5AC. В

25 некоторых вариантах осуществления изобретения уровни белка MUC5AC в некоторых эпителиальных клетках субъекта, которому вводят указанный агент для РНКi MUC5AC, снижается по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более чем на 99%, по сравнению с субъектом до

30 введения агента для РНКi MUC5AC или с субъектом, не получающим агент для РНКi MUC5AC. Уровень экспрессии гена, уровень белка и/или уровень мРНК у субъекта может снижаться в клетке, группе клеток и/или ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровни мРНК MUC5AC в

некоторых эпителиальных клетках субъекта, которому вводили указанный агент для РНКi MUC5AC, снижался по меньшей мере примерно на 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% по сравнению с субъектом до введения агента для РНКi MUC5AC или с субъектом, не получающим агент для РНКi MUC5AC

Снижение уровней мРНК MUC5AC и белка MUC5AC можно оценивать с помощью любых методов, известных в данной области. Уменьшение или снижение уровней мРНК MUC5AC и/или белка MUC5AC в совокупности в контексте настоящего описания обозначают как снижение, уменьшение или ингибирование экспрессии гена MUC5AC. Примеры, изложенные в настоящем описании, иллюстрируют известные методы оценки ингибирования MUC5AC.

Клетки, ткани, органы и организмы кроме человека

Под объем изобретения подпадают клетки, ткани, органы и организмы кроме человека, которые включают по меньшей мере один из представленных в настоящем описании агентов для РНКi MUC5AC. Клетка, ткань, орган или организм кроме человека создают путем доставки РНКi-агента в клетку, ткань, орган и организм кроме человека.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения

В настоящем описании представлены конкретные дополнительные иллюстративные варианты осуществления описанной технологии. Указанные варианты осуществления изобретения представлены только с целью иллюстрации и не ограничивают объем настоящего описания или прилагаемой формулы изобретения.

Вариант осуществления изобретения 1. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5AC, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов, отличающихся 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3; и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

Вариант осуществления изобретения 2. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором антисмысловая цепь содержит

нуклеотиды 2-18 любой из последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3.

5 Вариант осуществления изобретения 3. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1 или варианту осуществления изобретения 2, в котором смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, состоящую по меньшей мере из 17 смежных нуклеотидов, отличающихся 0 или 1 нуклеотидом от любой из последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 4; и в котором смысловая цепь имеет область, комплементарную по меньшей мере на 85% области, охватывающей 17 смежных нуклеотидов
10 антисмысловой цепи.

 Вариант осуществления изобретения 4. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-3, в котором по меньшей мере один нуклеотид РНКi-агента представляет собой модифицированный нуклеотид или включает модифицированную межнуклеозидную связь.

15 Вариант осуществления изобретения 5. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-4, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

 Вариант осуществления изобретения 6. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 4-5, в котором модифицированный нуклеотид
20 выбран из группы, состоящей из: 2'-О-метилнуклеотида, 2'-фторнуклеотида, 2'-дезоксинуклеотида, 2',3'-секо-нуклеотидных миметиков, замкнутого нуклеотида, 2'-F-арабинонуклеотида, 2'-метоксиэтилнуклеотида, абазического нуклеотида, рибитола, инвертированного нуклеотида, инвертированного 2'-О-метилнуклеотида, инвертированного 2'-дезоксинуклеотида, модифицированного
25 2'-аминогруппой нуклеотида, модифицированного 2'-алкилом нуклеотида, морфолинонуклеотида, содержащего винилфосфонат нуклеотида, содержащего циклопропилфосфонат нуклеотида и 3'-О-метилнуклеотида.

 Вариант осуществления изобретения 7. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 5, в котором все или практически все нуклеотиды
30 представляют собой модифицированные 2'-О-метилом нуклеотиды, 2'-фторнуклеотиды или их комбинации.

 Вариант осуществления изобретения 8. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-7, в котором антисмысловая цепь содержит

нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей антисмысловой цепи, представленных в таблице 3 или таблице 11.

5 Вариант осуществления изобретения 9. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-8, в котором смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей смысловой цепи, представленных в таблице 4 или таблице 11.

10 Вариант осуществления изобретения 10. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей антисмысловой цепи, представленных в таблице 3 или таблице 11, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей смысловой цепи,
15 представленных в таблице 4 или таблице 11.

Вариант осуществления изобретения 11. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-10, в котором смысловая цепь содержит от 18 до 30 нуклеотидов и антисмысловая цепь содержит от 18 до 30 нуклеотидов.

20 Вариант осуществления изобретения 12. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 11, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит от 18 до 27 нуклеотидов.

25 Вариант осуществления изобретения 13. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 12, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит от 18 до 24 нуклеотидов.

Вариант осуществления изобретения 14. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 13, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит 21 нуклеотид.

30 Вариант осуществления изобретения 15. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 14, где РНКi-агент имеет два тупых конца.

Вариант осуществления изобретения 16. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-15, в котором смысловая цепь содержит один или два концевых кэпа.

Вариант осуществления изобретения 17. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-16, в котором смысловая цепь содержит один или два инвертированных абазических остатка.

5 Вариант осуществления изобретения 18. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, где РНКi-агент содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, которые образуют дуплекс, имеющий структуру любого из дуплексов, представленных в таблице 8А, таблице 8Б, таблице 8В, таблице 9, таблице 10А или таблице 10Б.

10 Вариант осуществления изобретения 19. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 18, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

15 Вариант осуществления изобретения 20. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором антисмысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) или
UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83).

20 Вариант осуществления изобретения 21. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором антисмысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

25 UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) или
UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535).

30 Вариант осуществления изобретения 22. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором смысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568) или
UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572).

Вариант осуществления изобретения 23. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 20, 21 или 22, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

5 Вариант осуществления изобретения 24. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором антисмысловая цепь содержит, состоит или практически состоит из модифицированной нуклеотидной последовательности, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);
10 usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);
usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) или
cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

15 в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь; и в котором все или практически все нуклеотиды смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

Вариант осуществления изобретения 25. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 1, в котором смысловая цепь содержит, состоит или
20 практически состоит из модифицированной нуклеотидной последовательности, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

gscuguucuGfCfGfacuacuaca (SEQ ID NO:1265) или
gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO:1315);

25 в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь; и в котором все или практически все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

30 Вариант осуществления изобретения 26. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 20-25, в котором смысловая цепь дополнительно включает инвертированные абазические остатки на 3'-конце

нуклеотидной последовательности, на 5'-конце нуклеотидной последовательности или на обоих концах.

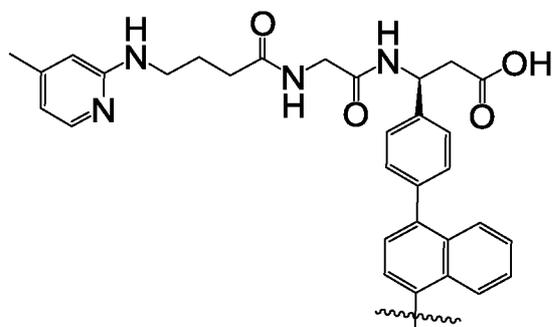
5 Вариант осуществления изобретения 27. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-26, где РНКi-агент сцеплен с направляющим лигандом.

Вариант осуществления изобретения 28. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 27, в котором направляющий лиганд обладает аффинностью к клеточному рецептору, который экспрессируется на эпителиальной клетке.

10 Вариант осуществления изобретения 29. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 28, в котором направляющий лиганд содержит направляющий лиганд интегрина.

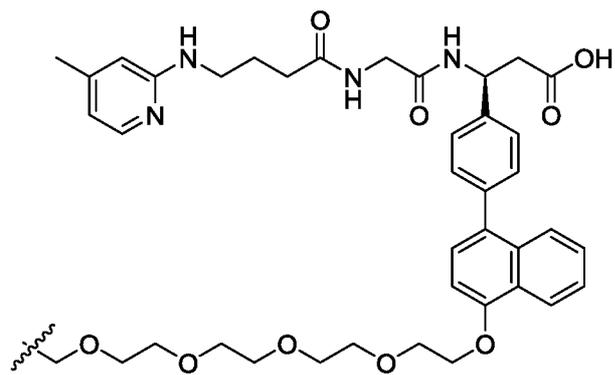
15 Вариант осуществления изобретения 30. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 29, в котором направляющий лиганд интегрина представляет собой направляющий лиганд интегрина $\alpha\nu\beta6$.

Вариант осуществления изобретения 31. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 30, в котором направляющий лиганд содержит структуру:



20 или ее фармацевтически приемлемую соль,

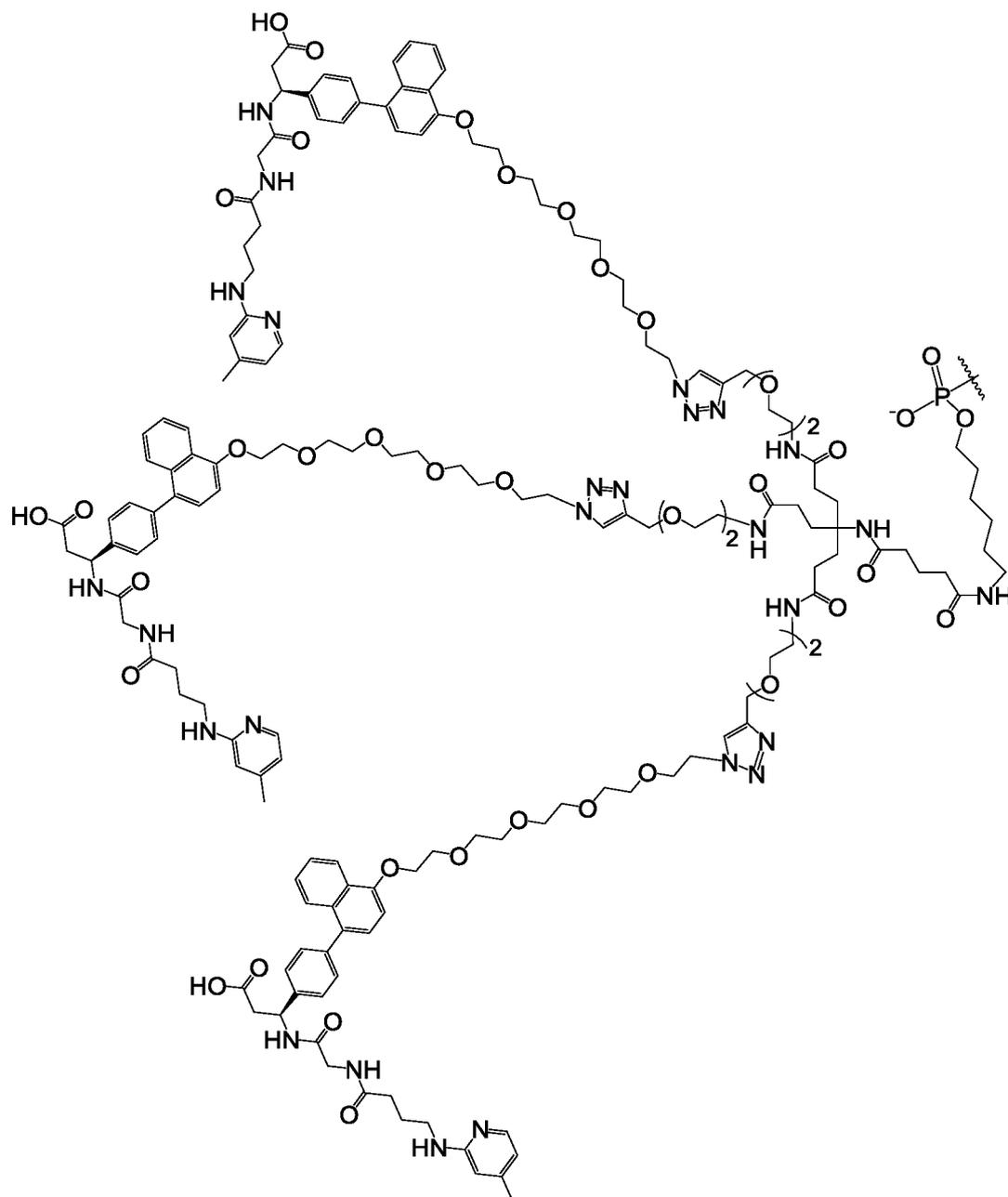
или



или ее фармацевтически приемлемую

соль, где  обозначает точку присоединения к РНКi-агенту.

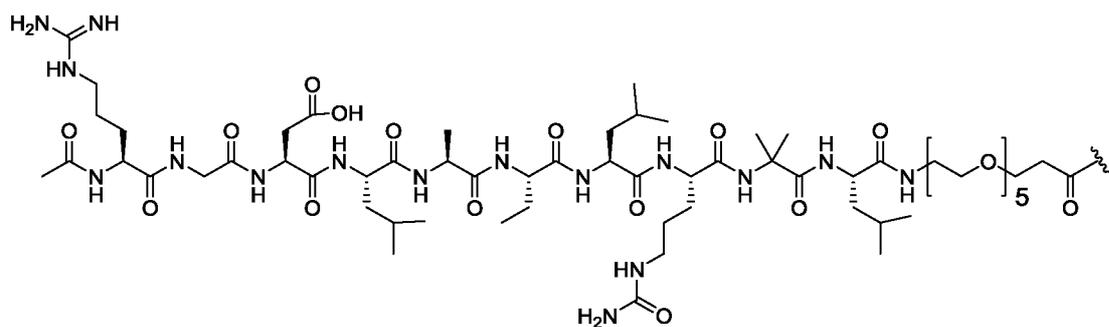
5 Вариант осуществления изобретения 32. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 27-30, где РНКi-агент конъюгирован с направляющим лигандом, который имеет следующую структуру:



или ее

фармацевтически приемлемую соль, где --- обозначает точку присоединения к РНКi-агенту.

5 Вариант осуществления изобретения 33. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 27-30, в котором направляющий лиганд имеет следующую структуру:



фармацевтически приемлемую соль, где --- обозначает точку присоединения к РНКi-агенту.

5 Вариант осуществления изобретения 34. РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 27-33, в котором направляющий лиганд конъюгирован со смысловой цепью.

Вариант осуществления изобретения 35. РНКi-агент по варианту осуществления изобретения 34, в котором направляющий лиганд конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи.

10 Вариант осуществления изобретения 36. Композиция, содержащая РНКi-агент по одному из вариантов осуществления изобретения 1-35, где композиция содержит дополнительно фармацевтически приемлемый эксципиент.

15 Вариант осуществления изобретения 37. Композиция по варианту осуществления изобретения 36, содержащая дополнительно второй РНКi-агент, который обладает способностью ингибировать экспрессию гена муцина 5 АС.

Вариант осуществления изобретения 38. Композиция по одному из вариантов осуществления изобретения 36-37, содержащая также одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

20 Вариант осуществления изобретения 39. Композиция по одному из вариантов осуществления изобретения 36-38, где композиция приготовлена для введения путем ингаляции.

25 Вариант осуществления изобретения 40. Композиция по варианту осуществления изобретения 39, где композицию доставляют с помощью дозированного ингалятора, струйного небулайзера, небулайзера с вибрирующей сеткой или ингалятора с мягким туманом.

Вариант осуществления изобретения 41. Композиция по одному из вариантов осуществления изобретения 36-40, в которой РНКi-агент представляет собой натриевую соль.

Вариант осуществления изобретения 42. Композиция по одному из вариантов осуществления изобретения 36-41, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой воду для инъекций.

5 Вариант осуществления изобретения 43. Композиция по одному из вариантов осуществления изобретения 36-42, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой изотонический физиологический раствор.

10 Вариант осуществления изобретения 44. Способ ингибирования экспрессии гена MUC5AC в клетке, где способ включает интродукцию в клетку в эффективном количестве РНКi-агента по одному из вариантов осуществления изобретения 1-35 или композиции по одному из вариантов осуществления изобретения 36-43.

15 Вариант осуществления изобретения 45. Способ по варианту осуществления изобретения 44, в котором клетка находится в организме субъекта.

Вариант осуществления изобретения 46. Способ по варианту осуществления изобретения 45, в котором субъект представляет собой человека.

20 Вариант осуществления изобретения 47. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 44-46, в котором после введения РНКi-агента экспрессия гена муцина 5AC ингибируется по меньшей мере примерно на 30%.

25 Вариант осуществления изобретения 48. Способ лечения одного или нескольких симптомов или заболеваний, связанных с уровнем белка MUC5AC, где способ включает введение человеку, который нуждается в этом, в терапевтически эффективном количестве композиции по одному из вариантов осуществления изобретения 36-43.

Вариант осуществления изобретения 49. Способ по варианту осуществления изобретения 48, в котором заболевание представляет собой мукообструктивное заболевание легких.

30 Вариант осуществления изобретения 50. Способ по варианту осуществления изобретения 49, в котором мукообструктивное заболевание легких представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы), муковисцидоз (CF), бронхоэктаз (NCFB) или хроническую обструктивную болезнь легких (COPD).

Вариант осуществления изобретения 51. Способ по варианту осуществления изобретения 50, в котором заболевание представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы).

5 Вариант осуществления изобретения 52. Способ по варианту осуществления изобретения 48, в котором заболевание представляет собой рак.

Вариант осуществления изобретения 53. Способ по варианту осуществления изобретения 52, в котором рак представляет собой аденокарциному легких, рак поджелудочной железы, карциному слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарциному или рак яичников.

10 Вариант осуществления изобретения 54. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 44-53, в котором РНКi-агент вводят в депонированной в легких дозе (PDD), составляющей от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5,0 мг/кг веса тела субъекта.

15 Вариант осуществления изобретения 55. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 44-53, в котором РНКi-агент вводят в депонируемой в легких дозе (PDD), составляющей от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг веса тела субъекта.

20 Вариант осуществления изобретения 56. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 44-53, в котором РНКi-агент вводят в доставляемой вдыхаемой дозе (RDD), составляющей от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5,0 мг/кг веса тела субъекта.

25 Вариант осуществления изобретения 57. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 44-53, в котором РНКi-агент вводят в доставляемой вдыхаемой дозе (RDD), составляющей от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг веса тела субъекта.

Вариант осуществления изобретения 58. Способ по варианту осуществления изобретения 44-57, в котором РНКi-агент вводят в виде двух или большего количества доз.

30 Вариант осуществления изобретения 59. Применение РНКi-агента по одному из вариантов осуществления изобретения 1-35 для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично уровнями белка муцина 5АС.

Вариант осуществления изобретения 60. Применение композиции по одному из вариантов осуществления изобретения 36-43 для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично экспрессией гена муцина 5АС.

5 Вариант осуществления изобретения 61. Применение композиции по одному из вариантов осуществления изобретения 36-43 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично экспрессией гена муцина 5АС.

10 Вариант осуществления изобретения 62. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения 59-61, в котором заболевание представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы).

15 Вариант осуществления изобретения 63. Способ создания РНКi-агента по одному из вариантов осуществления изобретения 1-35, включающий ренатурацию смысловой цепи и антисмысловой цепи с получением двухцепочечной молекулы рибонуклеиновой кислоты.

Вариант осуществления изобретения 64. Способ по варианту осуществления изобретения 63, в котором смысловая цепь содержит направляющий лиганд.

20 Вариант осуществления изобретения 65. Способ по варианту осуществления изобретения 64, включающий конъюгацию направляющего лиганда со смысловой цепью.

Вариант осуществления изобретения 66. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5АС, который содержит:

25 антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, которые отличаются 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из последовательностей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11; и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

30 Вариант осуществления изобретения 67. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5АС (MUC5АС), который содержит:

антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, которые отличаются 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из

последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3; и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

5 Вариант осуществления изобретения 68. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5AC (MUC5AC), который содержит:

10 смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, которые отличаются 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от фрагмента, состоящего из такого же количества нуклеотидов SEQ ID NO:1; и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере
10 частично комплементарна смысловой цепи.

15 Вариант осуществления изобретения 69. Ингибитор гена MUC5AC, который содержит антисмысловую нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами, которые комплементарны любой из нуклеотидных
15 последовательностей-мишеней, представленных в таблице 1.

20 Вариант осуществления изобретения 70. РНКi-агент, содержащий (I) антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, которые отличаются 0, 1, 2 или 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей,
20 представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11, и (II) смысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

25 Вариант осуществления изобретения 71. РНКi-агент, содержащий (I) антисмысловую цепь, которая содержит, состоит или практически состоит из нуклеотидной последовательности из числа любых нуклеотидных
25 последовательностей антисмысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 3 или таблице 11, и (II) смысловую цепь, которая содержит, состоит или практически состоит из нуклеотидной последовательности из числа
25 нуклеотидных последовательностей смысловых цепей, представленных в таблице 2, таблице 4, таблице 5, таблице 6, таблице 7 или таблице 11.

30 Вариант осуществления изобретения 72. РНКi-агент, который содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, ренатурированные с образованием дуплекса, где дуплекс имеет структуру любого из дуплексов, представленных в
30 таблице 8А, таблице 8Б, таблице 8В, таблице 9, таблице 10 или таблице 11.

Вариант осуществления изобретения 73. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5АС, содержащий:

антисмысловую цепь, которая содержит по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов, отличающихся 0 или 1 нуклеотидом от любой из

5 последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3; и

смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи,

10 в котором необязательно все или практически все нуклеотиды смысловой цепи и антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды и в котором смысловая цепь необязательно сцеплена с направляющим лигандом.

Приведенные выше варианты осуществления изобретения и их элементы проиллюстрированы ниже с помощью примеров, не ограничивающих объем изобретения.

Примеры

15 Пример 1. Синтез агентов для РНКi MUC5AC

Дуплексы агентов для РНКi MUC5AC, представленные в настоящем описании, синтезировали следующим образом:

20 А. Синтез. Смысловые и антисмысловые цепи агентов для РНКi MUC5AC синтезировали с помощью фосфорамидитной технологии на твердой фазе, применяемой для синтеза олигонуклеотидов. В зависимости от масштаба применяли синтезатор MerMade96E® (фирма Bioautomation), MerMade12® (фирма Bioautomation) или OP Pilot 100 (фирма GE Healthcare). Синтез осуществляли на твердой подложке, изготовленной из стекла с контролируемым размером пор (CPG, 500 Å или 600Å, получено от фирмы Prime Synthesis, Астон, шт. Пенсильвания, США). Все РНК и фосфорамидиты 2'-модифицированной РНК покупали у фирмы Thermo Fisher Scientific (Милуоки, шт. Висконсин, США). Конкретно, применяемые 2'-О-метилфосфорамидиты включали следующие соединения: (5'-О-диметокситритил-N⁶-(бензоил)-2'-О-метиладенозин-3'-О-(2-цианэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит, 5'-О-30 диметокситритил-N⁴-(ацетил)-2'-О-метилцитидин-3'-О-(2-цианэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит, (5'-О-диметокситритил-N²-(изобутирил)-2'-О-метилгуанозин-3'-О-(2-цианэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит и 5'-О-диметокситритил-2'-О-метилуридин-3'-О-(2-цианэтил-N,N-

диизопропиламино)фосфoramидит. 2'-дезоксид-2'-фторфосфoramидиты несли такие же защитные группы, что и амидиты 2'-О-метил-РНК. 5'-Диметокситритил-2'-О-метиринозин-3'-О-(2-цианэтил-N,N-диизопропиламино)фосфoramидиты покупали у фирмы Glen Research (шт. Вирджиния). Инвертированные абазические (3'-О-диметокситритил-2'-дезоксирибоза-5'-О-(2-цианэтил-N,N-диизопропиламино)фосфoramидиты покупали у фирмы ChemGenes (Уилмингтон, шт. Массачусетс, США). Применяли следующие фосфoramидиты UNA (незамкнутых нуклеиновых кислот): 5'-(4,4'-диметокситритил)-N6-(бензоил)-2',3'-секо-аденозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфoramидит, 5'-(4,4'-диметокситритил)-N-ацетил-2',3'-секо-цитозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфoramидит, 5'-(4,4'-диметокситритил)-N-изобутирил-2',3'-секо-гуанозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфoramидит и 5'-(4,4'-диметокситритил)-2',3'-секо-уридин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфoramидит. Покупали также фосфoramидиты, содержащие TFA-аминолинкер (аминогруппу, защищенную трифторацетильной группой) (фирма ThermoFisher). Линкер L6 покупали в виде пропаргил-PEG5-NHS у фирмы BroadPharm (каталожный № BP-20907) и сшивали с NH₂-C₆-группой из содержащего аминолинкер фосфoramидита с получением -L6-C6-, используя стандартные условия для сочетания. Линкер Alk-суHex покупали также у фирмы Lumiglobe (алкинфосфoramидит, 5'-концевой) в виде содержащего пропаргил производного фосфoramидита с получением соединения линкер-Alk-суHex-. В каждом случае фосфоротиоатные связи интродуцировали с использованием условий, указанных в настоящем описании. Фосфoramидиты циклопропилфосфонатов синтезировали согласно публикации международной заявки на патент WO 2017/214112 (см. также Altenhofer и др., Chem. Communications (Royal Soc. Chem.), 57(55), 2021, сс. 6808-6811).

Содержащие триалкин фосфoramидиты растворяли в безводном дихлорметане или безводном ацетонитриле (50мМ), в то время как другие амидиты растворяли в безводном ацетонитриле (50мМ) и добавляли молекулярные сита (3Å). 5-Бензилтио-1Н-тетразол (БТТ, 250мМ в ацетонитриле) или 5-этилтио-1Н-тетразол (ЕТТ, 250мМ в ацетонитриле) применяли в качестве активирующего раствора. Продолжительность реакции сочетания составляла 10

мин (РНК), 90 с (2'О-Me) и 60 с (2'F). Для интродукции фосфоротиоатных связей применяли 100мМ раствор 3-фенил-1,2,4-дитиазолин-5-она (POS, получен от фирмы PolyOrg, Inc., Леоминстер, шт. Массачусетс, США) в безводном ацетонитриле.

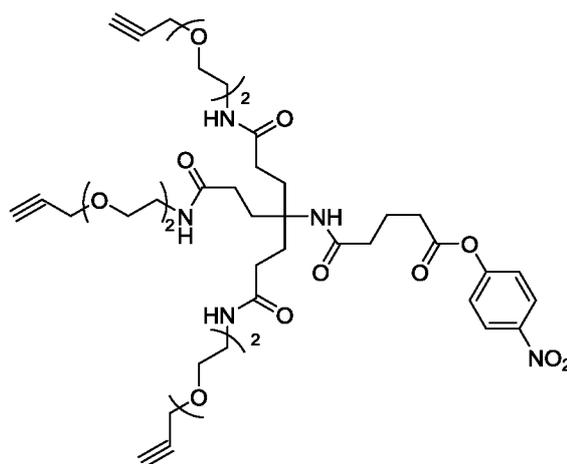
5 В альтернативном варианте триалкиновые группы интродуцировали после синтеза (см. ниже раздел Д). При применении указанного пути синтеза смысловую цепь функционализировали с помощью 5'- и/или 3'-концевого нуклеотида, содержащего первичный амин. TFA-линкер-фосфорамидит растворяли в безводном ацетонитриле (50мМ) и добавляли молекулярные сита (3Å). 5-Бензилтио-1Н-тетразол (ВТТ, 250мМ в ацетонитриле) или 5-этилтио-1Н-тетразол (ЕТТ, 250мМ в ацетонитриле) применяли в качестве активирующего раствора. Продолжительность реакции сочетания составляла 10 мин (РНК), 90 с (2'О-Me) и 60 с (2'F). Для интродукции фосфоротиоатных связей применяли 100мМ раствор 3-фенил-1,2,4-дитиазолин-5-она (POS, получен от фирмы PolyOrg, Inc., Леоминстер, шт. Массачусетс, США) в безводном ацетонитриле.

10 Б. Расщепление и удаление защитной группы олигомера, связанного с подложкой. После завершения твердофазного синтеза высушенную твердую подложку обрабатывали раствором, содержащим 40 мас. % метиламина в воде, и 28-31%-ным раствором гидроксида аммония (фирма Aldrich) в объемном соотношении 1:1, в течение 1,5 ч при 30°C. Растворы выпаривали и твердый остаток восстанавливали в воде (см. ниже).

20 В. Очистка. Неочищенные олигомеры очищали с помощью анионообменной ЖХВР, используя 13-мкметровую колонку TSKgel SuperQ-5PW и систему Shimadzu LC-8. Буфер А включал 20мМ Трис, 5мМ EDTA, pH 9,0 и содержал 20% ацетонитрила, а буфер Б имел такой же состав, что и буфер А, с добавлением 1,5М хлорида натрия. Регистрировали УФ-излучение при 260 нм. Соответствующие фракции объединяли, после чего осуществляли вытеснительную ЖХВР с использованием колонки GE Healthcare XK 16/40, упакованной матрицей Сефадекс G-25 категории "fine", применяя в качестве подвижного буфера 100мМ бикарбонат аммония, pH 6,7 и 20% ацетонитрила или 30 фильтрованной воды. В альтернативном варианте объединенные фракции обессоливали и осуществляли замену на соответствующую буферную систему или систему растворителей с помощью тангенциальной проточной фильтрации.

Г. Ренатурация. Комплементарные цепи смешивали путем объединения эквимоллярных растворов РНК (смысловой и антисмысловой) в 1× ЗФР (забуренный фосфатом физиологический раствор, 1×, фирма Corning, Cellgro) с получением РНКi-агентов. Некоторые РНКi-агенты лиофилизировали и хранили при температуре от -15 до -25°C. Концентрацию дуплексов определяли путем измерения абсорбции раствора с помощью спектрометра UV-Vis в 1× ЗФР. Затем абсорбцию раствора при 260 нм умножали на коэффициент пересчета (0,050 мг/(мл·см)) и коэффициент разбавления для определения концентрации дуплекса.

10 Д. Конъюгация с триалкиновым линкером. В некоторых вариантах осуществления изобретения триалкиновый линкер конъюгировали со смысловой цепью РНКi-агента на смоле в виде фосфорамидита (см. в примере 1Ж синтез приведенного в качестве примера содержащего триалкиновый линкер фосфорамидита и в примере 1А конъюгацию фосфорамидита). В других
15 вариантах осуществления изобретения триалкиновый линкер можно конъюгировать со смысловой цепью после отщепления от смолы с использованием следующей процедуры: либо до, либо после ренатурации в некоторых вариантах осуществления изобретения функционализированную 5'-или 3'-концевым амином смысловую цепь конъюгировали с триалкиновым
20 линкером. Примером структуры триалкинового линкера, который можно применять для создания конструкций, представленных в настоящем описании,



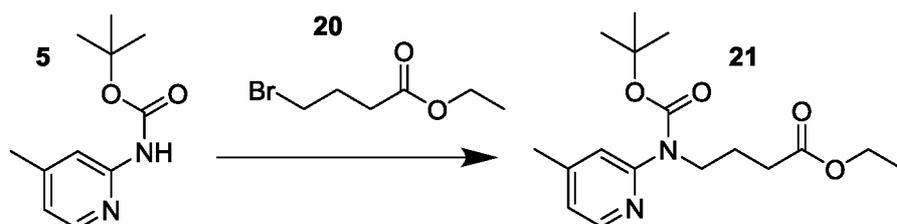
является следующая структура:

Для конъюгации триалкинового линкера с ренатурированным дуплексом функционализированный амин дуплекс растворяли в 90% DMSO/10% H₂O в концентрации ~50-70 мг/мл. Добавляли 40 эквивалентов триэтиламина, а затем 3

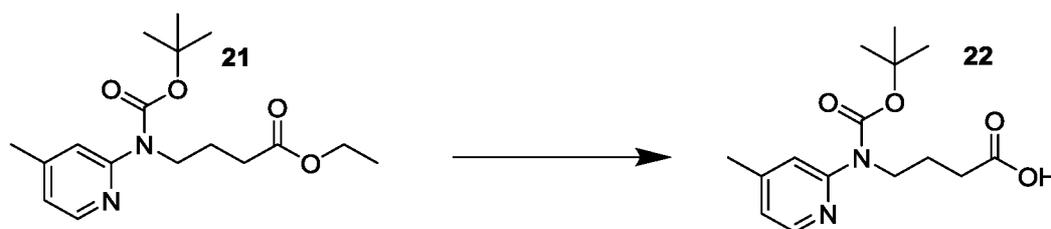
эквивалента триалкин-PNP. После завершения реакции конъюгат дважды осаждали в системе растворителей 1× забуренный фосфатом физиологический растворе/ацетонитрил (соотношение 1:14) и высушивали.

Е. Синтез направляющего лиганда SM6.1

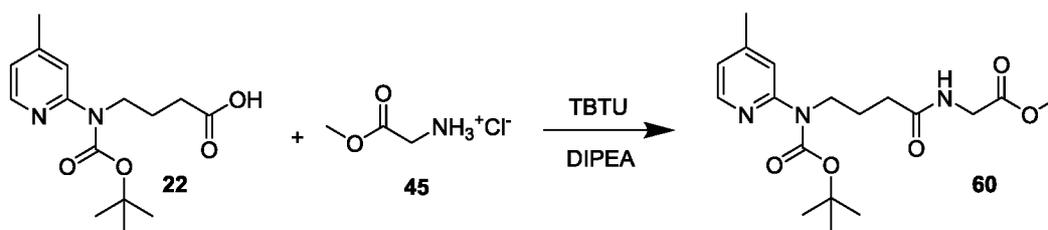
5 ((S)-3-(4-(4-((14-азидо-3,6,9,12-тетраокситетрадецил)окси)нафталин-1-ил)фенил)-3-(2-(4-((4-метилпиридин-2-ил)амино)бутанамидо)ацетамидо)пропионовая кислота)



Соединение **5** (*tert*-бутил(4-метилпиридин-2-ил)карбамат) (0,501 г, 2,406
10 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (17 мл). К смеси добавляли NaH (0,116 мг, 3,01
ммоль, 1,25 экв. 60%-ная дисперсия в масле) Смесь перемешивали в течение 10
мин перед добавлением соединения **20** (этил-4-бромбутират (0,745 г, 3,82 ммоль,
0,547 мл)) (фирма Sigma, 167118). Через 3 ч реакцию прекращали с помощью
15 этанола (18 мл) и концентрировали. Концентрат растворяли в DCM (50 мл) и
промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 × 50 мл), сушили над
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали на кремнеземной
колонке, градиент от 0 до 5% метанола в DCM.

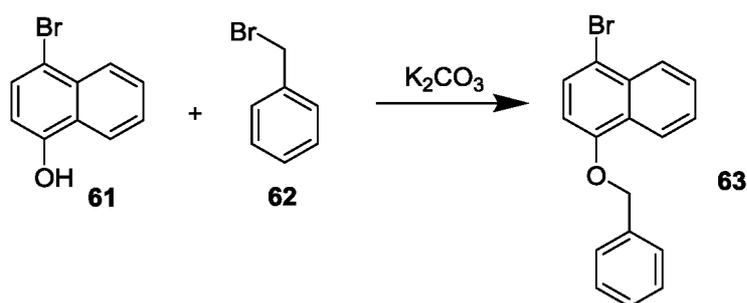


Соединение **21** растворяли (0,80 г, 2,378 ммоль) в 100 мл смеси ацетон:0,1М
20 NaOH [1:1]. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (5% этилацетата в
гексане). Органические фракции упаривали, и остаток подкисляли до pH 3-4 с
помощью 0,3М лимонной кислоты (40 мл). Продукт экстрагировали DCM (3 × 75
мл). Органические фракции объединяли, сушили на Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

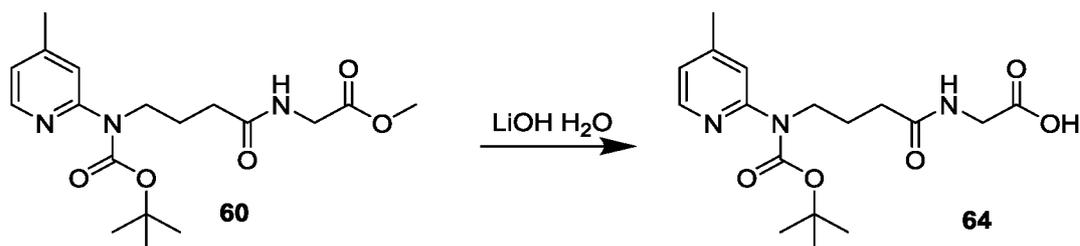


К раствору соединения **22** (1,1 г, 3,95 ммоль, 1 экв.), соединения **45** (595 мг, 4,74 ммоль, 1,2 экв.) и TBTU (1,52 г, 4,74 ммоль, 1,2 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,06 мл, 11,85 ммоль, 3 экв.) при 0°C.

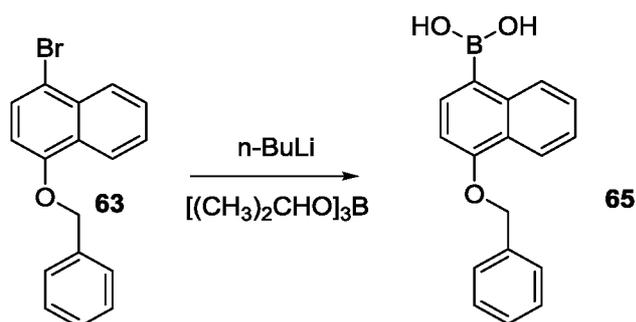
5 Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию прекращали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл) и органическую фазу объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт разделяли с помощью системы CombiFlash® с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы. ЖХ-МС: рассчитано [M+H]⁺ 366,20, обнаружено 367.



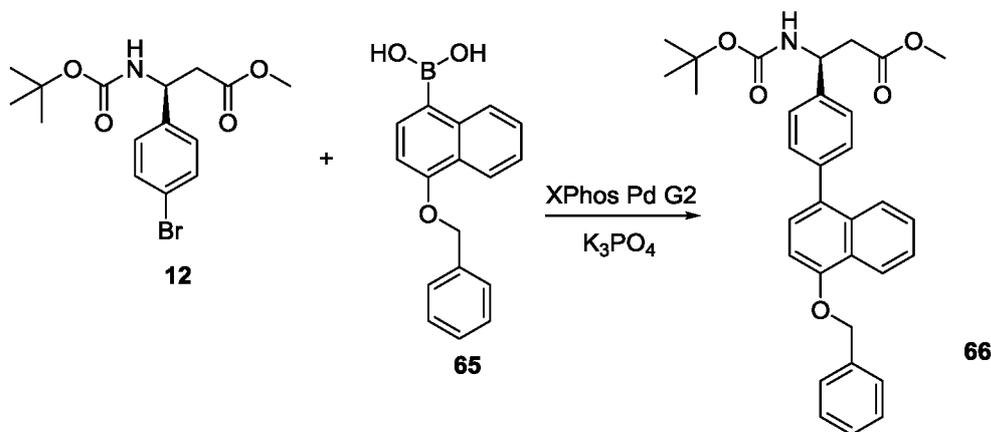
15 К раствору соединения **61** (2 г, 8,96 ммоль, 1 экв.) и соединения **62** (2,13 мл, 17,93 ммоль, 2 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (2,48 г, 17,93 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию прекращали с помощью воды (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл) и органическую фазу объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт разделяли с помощью системы CombiFlash® с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы.



К раствору соединения **60** (1,77 г, 4,84 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) и H₂O (5 мл) порциями добавляли моногидрат гидроксида лития (0,61 г, 14,53 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь подкисляли с помощью HCl (6н.) до pH 3,0. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. ЖХ-МС: рассчитано [M+H]⁺ 352,18, обнаружено 352.

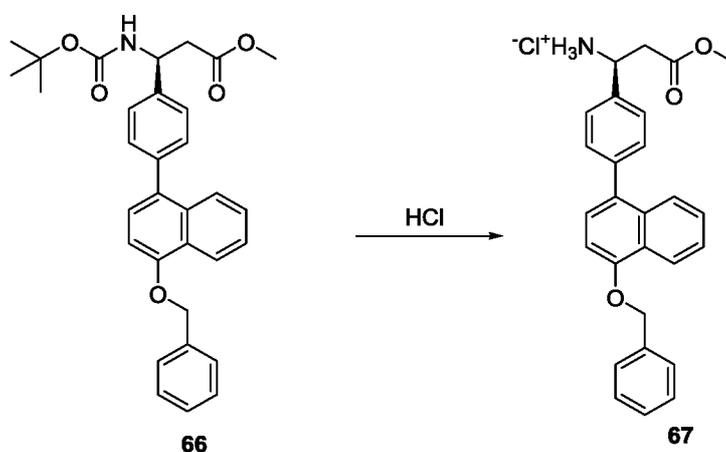


К раствору соединения **63** (1,88 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (20 мл) добавляли по каплям *n*-BuLi в гексане (3,6 мл, 9,0 ммоль, 1,5 экв.) при -78°C. Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение еще 1 ч. Затем в смесь добавляли триизопропилборат (2,08 мл, 9,0 ммоль, 1,5 экв.) при -78°C. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию прекращали с помощью насыщенного раствора NH₄Cl (20 мл) и доводили pH до 3. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл) и органическую фазу объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали.

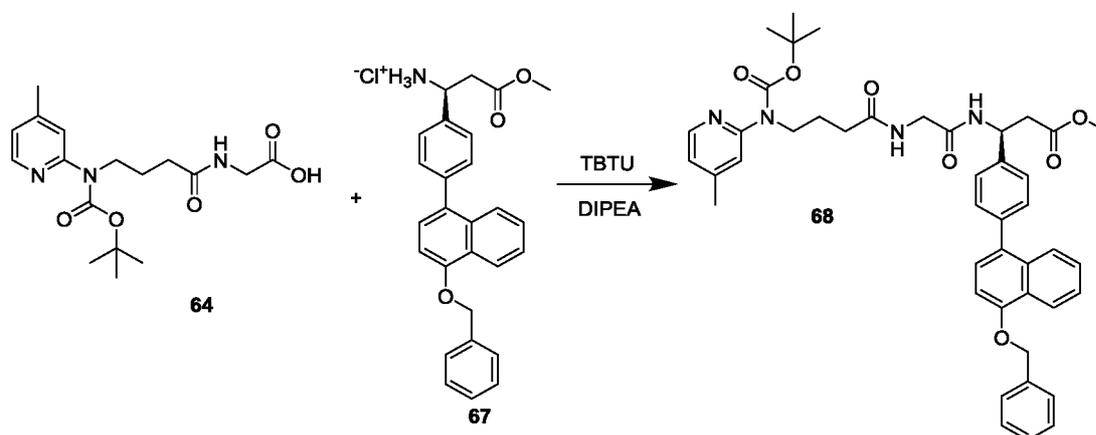


Соединение **12** (300 мг, 0,837 ммоль, 1,0 экв.), соединение **65** (349 мг, 1,256 ммоль, 1,5 экв.), XPhos Pd G2 (13 мг, 0,0167 ммоль, 0,02 экв.) и K₃PO₄ (355 мг,

1,675 ммоль, 2,0 экв.) смешивали в круглодонной колбе. Колбу закрывали
завинчивающейся крышкой с перегородкой, а затем вакуумировали и вновь
заполняли азотом (указанный процесс повторяли в целом 3 раза). Затем с
помощью шприца добавляли THF (8 мл) и воду (2 мл). Смесь барботировали
азотом в течение 20 мин и реакционную смесь выдерживали при комнатной
температуре в течение ночи. Реакцию прекращали с помощью воды (10 мл) и
водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органическую фазу
сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью системы
CombiFlash® с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы, и
элюировали 15% EtOAc в гексане. ЖХ-МС: рассчитано [M+H]⁺ 512,24,
обнаружено 512,56.



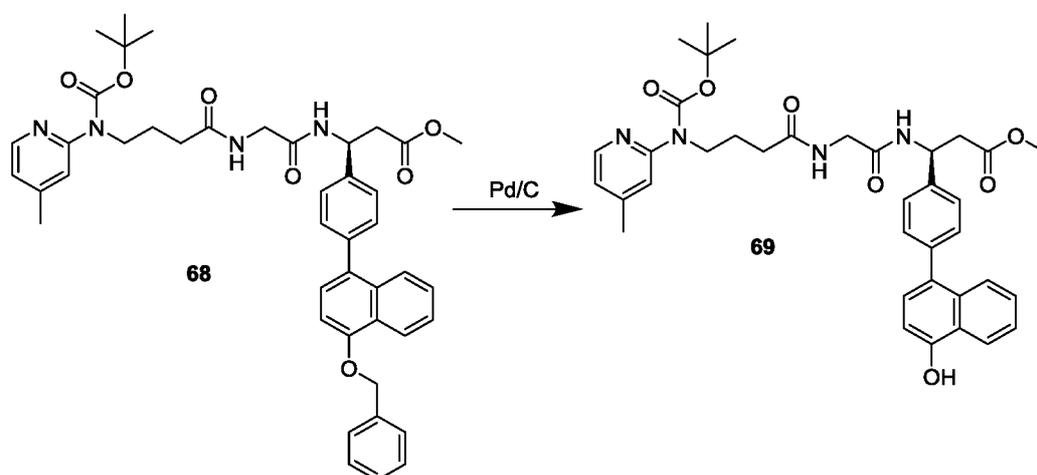
Соединение **66** (858 мг, 1,677 ммоль, 1,0 экв.) охлаждали с помощью
ледяной бани. В колбу добавляли HCl в диоксане (8,4 мл, 33,54 ммоль, 20 экв.).
Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в
течение еще 1 ч. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя и
продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС:
рассчитано [M+H]⁺ 412,18, обнаружено 412,46.



К раствору соединения **64** (500 мг, 1,423 ммоль, 1 экв.), соединения **67** (669 мг, 1,494 ммоль, 1,05 экв.) и ТВТУ (548 мг, 0,492 ммоль, 1,2 экв.) в безводном DMF (15 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,744 мл, 4,268 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и

5 перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию прекращали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органическую фазу объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт разделяли с помощью системы CombiFlash® с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы и элюировали с

10 помощью 3-4% метанола в DCM. Выход составлял 96,23%. ЖХ-МС: рассчитано [M+H]⁺ 745,35, обнаружено 746,08.



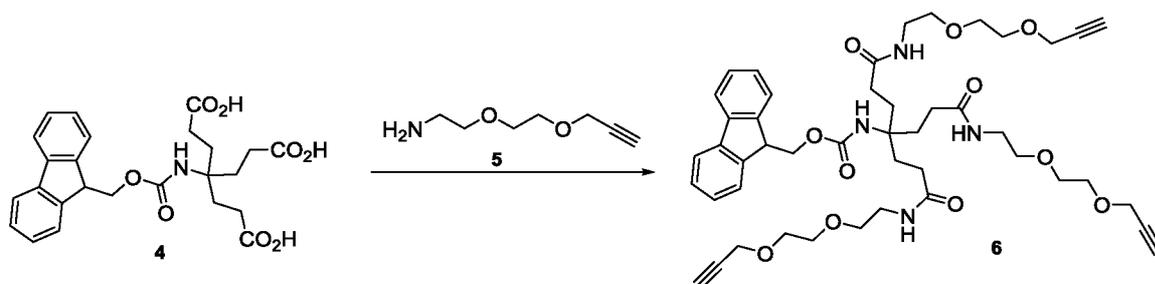
К раствору соединения **68** (1,02 г, 1,369 ммоль 1 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,15 г, 50% H₂O) при комнатной температуре.

15 Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые частицы фильтровали через Celite® и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Продукт применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: рассчитано

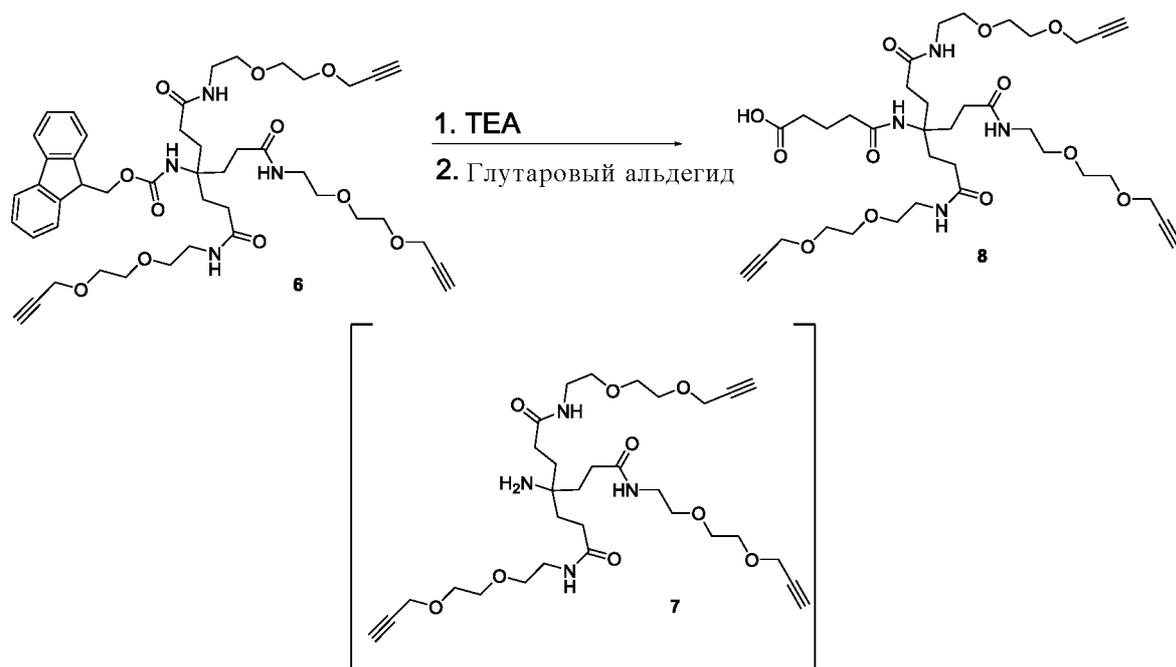
20 [M+H]⁺ 655,31, обнаружено 655,87.

Ж. Синтез TriAlk 14

TriAlk14 и (TriAlk14)s, которые представлены выше в таблице 12, можно синтезировать, используя описанный ниже путь синтеза. Соединение **14** можно добавлять к смысловой цепи в виде фосфорамидита, используя стандартные технологии синтеза олигонуклеотидов, или соединение **22** можно конъюгировать со смысловой цепью, содержащей амин, применяя реакцию амидного сочетания.



В 3-литровый реактор с рубашкой добавляли 500 мл DCM и соединение **4** (75,0 г, 0,16 моля). Внутреннюю температуру реакции снижали до 0°C и добавляли ТВТУ (170,0 г, 0,53 моля). Затем суспензию обрабатывали по каплям амином **5** (75,5 г, 0,53 моля), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Затем реакционную смесь медленно обрабатывали DIPEA (72,3 г, 0,56 моля), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 23°C в течение 1 ч и давали перемешиваться в течение 3 ч. Осуществляли 10%-ную добавку всех трех реагентов и давали перемешиваться в течение еще 3 ч. Реакцию считали завершенной, когда оставалось менее 1% соединения **4**. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 500 мл) и однократно насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла. Масса неочищенного масла составляла 188 г и оно содержало 72% соединения **6** по данным QNMR (количественный ЯМР). Неочищенное масло использовали на следующей стадии. Рассчитанная масса C₄₆H₆₀N₄O₁₁ = 845,0 m/z. Обнаруженная [M+H] = 846,0.

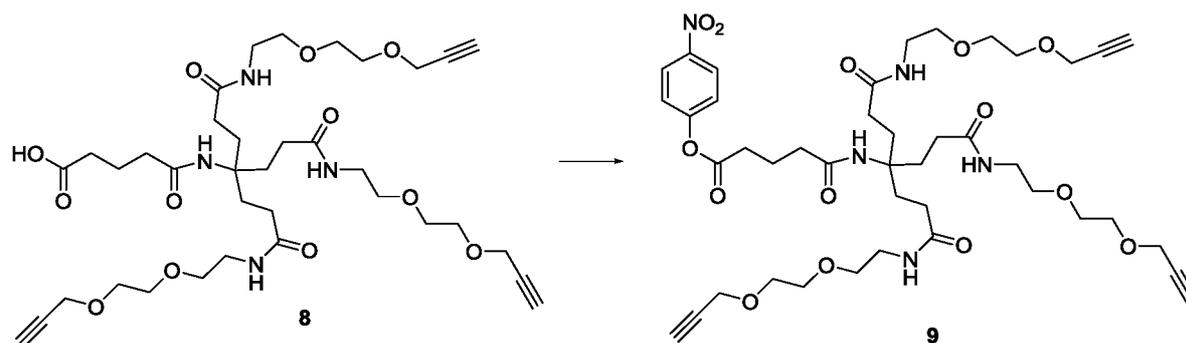


121,2 г неочищенного масла, содержащего 72 мас.% соединения **6** (86,0 г, 0,10 моля) растворяли в DMF (344 мл) и обрабатывали TEA (86 мл, 20 об.%), поддерживая внутреннюю температуру ниже 23°C. Образование

5 дибензофульвена (DBF) относительно поглощения Fmoc-амина **6** контролировали с помощью метода 1 ЖХВР (фиг. 2) и реакцию завершали в течение 10 ч. К раствору добавляли глутаровый ангидрид (12,8 г, 0,11 моля) и промежуточный амин **7** превращался в соединение **8** в течение 2 ч. После

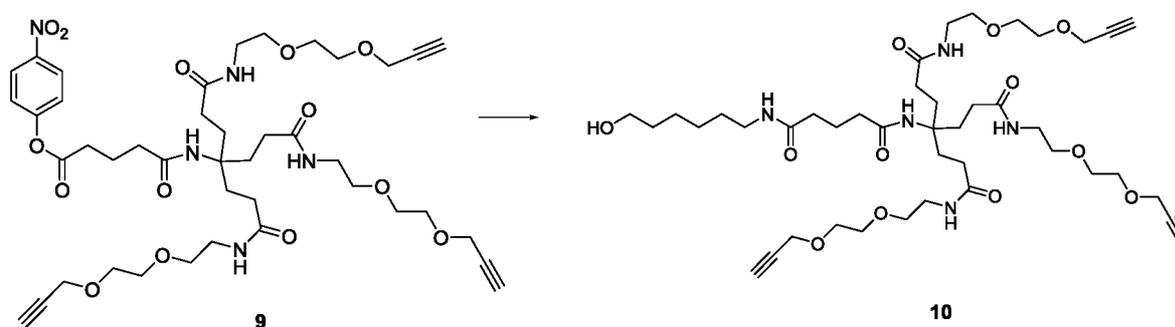
10 завершения реакции DMF и TEA удаляли при 30°C при пониженном давлении с получением 100 г неочищенного масла. Из-за высокой растворимости соединения **7** в воде обработку в воде было невозможно использовать, и хроматография являлась единственным методом удаления DBF, TMU и глутарового ангидрида. Неочищенное масло (75 г) очищали с помощью системы

15 для очистки Teledyne ISCO Combi-flash® в виде трех порций. Неочищенное масло (25 г) вносили на 330 г колонку из кремнезема и элюировали с помощью 0 – 20% метанола/DCM в течение 30 мин с получением 42 г соединения **8** (выход после 3 стадий 54%). Рассчитанная масса $C_{36}H_{55}N_4O_{12} = 736,4$ m/z. Обнаруженная $[M+H] = 737,0$.



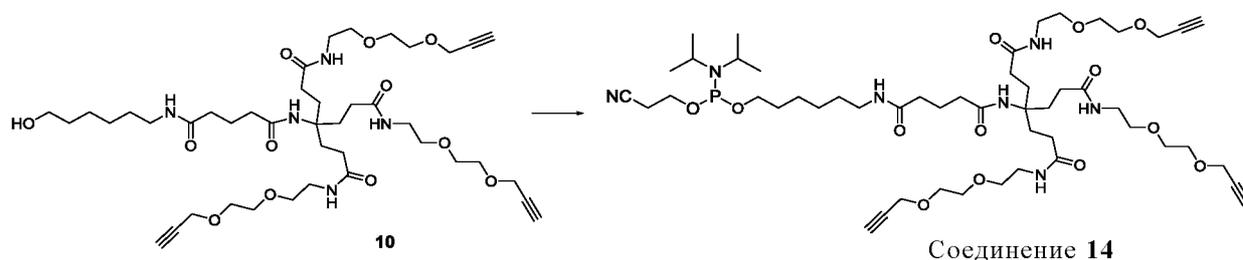
Соединение 22

Перед применением соединение **8** (42,0 г, 0,057 моля) совместно упаривали с 10 объемами ацетонитрила для удаления всего остаточного метанола из растворителей для хроматографии. Масло повторно растворяли в DMF (210 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор обрабатывали 4-нитрофенолом (8,7 г, 0,063 моля), а затем гидрохлоридом EDC (12,0 г, 0,063 моля), было установлено, что реакция завершалась в течение 10 ч. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 10 объемов этилацетата, а затем 10 объемов насыщенного раствора хлорида аммония, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Давали слоям разделиться и этилацетатный слой отмывали соляным раствором. Объединенные водные слои экстрагировали дважды 5 объемами этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла. Неочищенное масло (55 г) очищали с помощью системы для очистки Teledyne ISCO Combi-flash® в виде трех порций. Неочищенное масло (25 г) вносили на 330-граммовую кремнеземную колонку и элюировали с помощью 0 – 10% метанола/DCM в течение 30 мин с получением 22 г очищенного соединения **9** (соединение **22**) (выход 50%). Рассчитанная масса C₄₂H₅₉N₅O₁₄ = 857,4 m/z. Обнаруженная [M+H] = 858,0.



Раствор сложного эфира **9** (49,0 г, 57,1 ммоль) и 6-амино-1-гексанола (7,36 г, 6,28 ммоль) в дихлорметане (3 объема) обрабатывали по каплям

триэтиламиноном (11,56 г, 111,4 ммоль). Реакцию контролировали, наблюдая за исчезновением соединения **9** методом 1 ЖХВР, и установлено ее завершение через 10 мин. Неочищенную реакционную смесь разводили 5 объемами дихлорметана и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (5 5 объемов) и соляным раствором (5 объемов). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла. Неочищенное масло очищали с помощью системы для очистки Teledyne ISCO Combi-flash®, используя 330 г колонку из кремнезема. 4-Нитрофенол элюировали с помощью 100% этилацетата и соединение **10** вымывали из колонки с помощью 20% метанола/DCM, получая в результате бесцветное масло (39 г, выход 81%). 10 Рассчитанная масса $C_{42}H_{69}N_5O_{12} = 836,0$ m/z. Обнаруженная $[M+H] = 837,0$.



Спирт **10** совместно упаривали дважды с 10 объемами ацетонитрила для удаления всего остаточного метанола из растворителей для хроматографии и еще один раз с безводным дихлорметаном (KF < 60 част./млн) для удаления следов воды. Спирт **10** (2,30 г, 2,8 ммоль) растворяли в 5 объемах безводного дихлорметана (KF < 50 част./млн) и обрабатывали тетразолидом диизопропиламмония (188 мг, 1,1 ммоль). Раствор охлаждали до 0°С и обрабатывали по каплям 2-цианэтил- N,N,N',N'-тетраизопропилфосфорамидитом (1,00 г, 3,3 ммоль). Раствор удаляли из ледяной бани и перемешивали при 20°С. Установлено, что реакция завершалась в течение 3 – 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и обрабатывали 10 20 объемами насыщенного раствора бикарбоната натрия /соляного раствора (1:1) и затем нагревали до температуры окружающей среды в течение примерно 1 мин и давали перемешиваться в течение еще 3 мин при 20°С. Двухфазную смесь 25 переносили в разделительную воронку и добавляли 10 объемов дихлорметана. Органический слой отделяли и промывали 10 объемами насыщенного раствора бикарбоната натрия для гидролиза не прореагировавшего бис-фосфорного реагента. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с

получением соединения **14** в виде масла в количестве 3,08 г, 94 мас.%.
Рассчитанная масса $C_{51}H_{86}N_7O_{13}P = 1035,6$ m/z. Обнаруженная $[M+H] = 1036$.

3. Конъюгация с направляющими лигандами. Либо до, либо после ренатурации функционализированную на 5'- или 3'-конце тридентатным алкином смысловую цепь конъюгировали с направляющими лигандами. Ниже представлено описание конъюгации направляющих лигандов с ренатурированным дуплексом: Приготавливали маточные растворы 0,5М три-(3-гидроксипропилтриазилилметил)амин (ТНРТА), 0,5М пентагидрата сульфата Cu(II) ($Cu(II)SO_4 \cdot 5H_2O$) и 2М раствора аскорбата натрия в деионизированной воде. Приготавливали раствор направляющего лиганда в концентрации 75 мг/мл в DMSO. В 1,5-миллилитровую центрифужную пробирку, содержащую функционализированный триалкином дуплекс (3 мг, 75 мкл, 40 мг/мл в деионизированной воде, $\sim 15,000$ г/моль), добавляли 25 мкл 1М Нерес-буфера, pH 8,5. После интенсивного перемешивания добавляли 35 мкл DMSO и раствор интенсивно перемешивали. В реакционную смесь добавляли направляющий лиганд (6 эквивалентов/дуплекс, 2 эквивалента/алкин, ~ 15 мкл) и раствор интенсивно перемешивали. Используя индикаторную pH-бумагу, проверяли pH и было подтверждено, что pH составляет ~ 8 . В другой 1,5-миллилитровой центрифужной пробирке 50 мкл 0,5М ТНРТА смешивали с 10 мкл 0,5М Cu(II)SO₄ · 5H₂O, интенсивно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Через 5 мин раствор ТНРТА/Cu (7,2 мкл, 6 эквивалентов, соотношение ТНРТА:Cu 5:1) добавляли в реакционную пробирку и интенсивно перемешивали. Немедленно после этого в реакционную пробирку добавляли 2М аскорбат (5 мкл, 50 эквивалентов на дуплексах, 16,7 на алкин) и интенсивно перемешивали. После завершения реакции (как правило, завершение происходило через 0,5-1 ч) реакционную смесь немедленно очищали с помощью неденатурирующей анионообменной хроматографии.

Пример 2. Тестирование *in vitro* агентов для РНКi MUC5AC

Тестировали *in vitro* некоторые кандидаты-дуплексы с химически модифицированными последовательностями, которые представлены выше в таблице 8В (с последовательностями антисмысловых цепей, представленными в таблице 3, и нуклеотидами и участками концевых кэпов смысловых цепей,

представленными в таблице 6). Агенты для РНКi MUC5AC приготавливали с помощью процедур, изложенных в примере 1.

5 Оценку *in vitro* агентов для РНКi MUC5AC осуществляли путем трансфекции клеток A549, линии эпителиальных клеток легких человека. Клетки
высевали из расчета ~7500 клеток на лунку в планшет 96-луночного формата и трансфектировали каждым из дуплексов РНКi-агентов, представленных в
таблице 12, в трех концентрациях (10нМ, 1нМ и 0,1нМ), используя в качестве реагента для трансфекции LipoFectamine RNAiMax (фирма Thermo Fisher).
10 Относительную экспрессию каждого из агентов для РНКi MUC5AC определяли с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией (qRT-ПЦР) путем
сравнения уровней экспрессии мРНК MUC5AC с эндогенным контролем и стандартизации относительно необработанных клеток A549 ($\Delta\Delta C_T$ -анализ), что
продемонстрировано в таблице 13.

15 В таблице 13 ниже перечислены номера AD-дуплексов для исследуемой последовательности, а также в скобках положение гена, на который нацелен
указанный конкретный РНКi-агент. Так, например, для дуплекса с идентификационным номером (ID) AD08101, средний относительный уровень
экспрессии при его применении в концентрации 1нМ, составляющий 0,377, свидетельствует о нокдауне гена MUC5AC на 62,3%, а средний относительный
20 уровень экспрессии при 0,1нМ свидетельствует об ингибировании на 53,0% (0,470) при стандартизации относительно необработанного контроля (контроль-имитатор).

Таблица 13. Тестируемые *in vitro* агенты для РНКi MUC5AC

ID номер дуплекса	Средн. отн. уровень экспрессии при 10нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 0,1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)
AD08101 (11014_1)	0,230	0,042	0,051	0,377	0,049	0,056	0,470	0,056	0,064
AD08666 (4993_2)	0,258	0,047	0,058	0,394	0,068	0,082	0,474	0,102	0,131
AD08668 (4993_4)	0,228	0,052	0,068	0,401	0,065	0,078	0,554	0,181	0,270
AD07732 (3099_1)	0,240	0,057	0,075	0,427	0,083	0,103	0,527	0,087	0,105
AD08100 (10206_1)	0,286	0,031	0,035	0,382	0,048	0,054	0,550	0,081	0,096
AD08103 (12965_1)	0,198	0,063	0,092	0,439	0,079	0,097	0,656	0,086	0,099
AD07734 (5347_1)	0,186	0,047	0,062	0,515	0,089	0,107	0,614	0,085	0,099
AD07634 (3535_1)	0,161	0,025	0,030	0,423	0,046	0,051	0,769	0,129	0,154
AD08671 (4992_2)	0,353	0,047	0,054	0,416	0,078	0,096	0,588	0,068	0,077
AD07763 (610_1)	0,138	0,034	0,046	0,432	0,065	0,077	0,826	0,149	0,182
AD08667 (4993_3)	0,293	0,056	0,069	0,427	0,051	0,057	0,677	0,151	0,195
AD07733 (4993_1)	0,253	0,031	0,036	0,501	0,084	0,102	0,655	0,123	0,152
AD08669 (4993_5)	0,302	0,037	0,042	0,461	0,057	0,065	0,658	0,083	0,094
AD08673 (4992_4)	0,369	0,061	0,073	0,468	0,060	0,069	0,624	0,070	0,079
AD07774 (2797_1)	0,182	0,053	0,074	0,565	0,088	0,104	0,860	0,099	0,112
AD07735	0,288	0,037	0,043	0,565	0,097	0,117	0,774	0,071	0,078

ID номер дуплекса	Средн. отн. уровень экспрессии при 10нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 0,1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)
(5350_1)									
AD08670 (4993_6)	0,360	0,033	0,036	0,513	0,072	0,084	0,814	0,198	0,261
AD07637 (5300_1)	0,539	0,061	0,069	0,606	0,057	0,063	0,674	0,051	0,055
AD08571 (15051_1)	0,250	0,039	0,047	0,612	0,046	0,050	0,978	0,089	0,099
AD08572 (15052_7)	0,389	0,052	0,059	0,688	0,080	0,091	0,819	0,098	0,112
AD08568 (3910_1)	0,448	0,069	0,082	0,661	0,080	0,091	0,789	0,082	0,092
AD08569 (5029_9)	0,282	0,034	0,038	0,666	0,096	0,113	0,978	0,046	0,048
AD08573 (15052_8)	0,398	0,027	0,029	0,736	0,069	0,076	0,814	0,118	0,138
AD08096 (4992_1)	0,359	0,040	0,045	0,621	0,076	0,086	1,008	0,080	0,087
AD08672 (4992_3)	0,432	0,052	0,059	0,669	0,057	0,063	0,925	0,040	0,042
AD07756 (1618_1)	0,372	0,064	0,078	0,693	0,053	0,058	1,082	0,146	0,169
AD07773 (2536_1)	0,446	0,042	0,046	0,837	0,117	0,136	0,935	0,153	0,183
AD07760 (2001_1)	0,379	0,059	0,070	0,806	0,141	0,171	1,096	0,151	0,175
AD07771 (2004_1)	0,389	0,032	0,035	0,872	0,093	0,104	1,205	0,161	0,185
Контроль-имитатор	1,000	0,164	0,197	1,000	0,164	0,197	1,000	0,164	0,197

Пример 3. Тестируемые *in vitro* агенты для РНКi MUC5AC

Тестировали *in vitro* некоторые кандидаты-дуплексы с химически модифицированными последовательностями, которые представлены выше в таблице 8В (с последовательностями антисмысловых цепей, представленными в 5 таблице 3, и нуклеотидами и участками концевых кэпов смысловых цепей, представленными в таблице 6). Агенты для РНКi MUC5AC приготавливали с помощью процедур, изложенных в примере 1.

Оценку *in vitro* агентов для РНКi MUC5AC осуществляли путем трансфекции клеток A549, линии эпителиальных клеток легких человека. Клетки 10 высевали из расчета ~7500 клеток на лунку в планшет 96-луночного формата и трансфектировали каждым из дуплексов РНКi-агентов, представленных в таблице 12, в трех концентрациях (10нМ, 1нМ и 0,1нМ), используя в качестве реагента для трансфекции LipoFectamine RNAiMax (фирма Thermo Fisher). Относительную экспрессию каждого из агентов для РНКi MUC5AC определяли с 15 помощью qRT-ПЦР путем сравнения уровней экспрессии мРНК MUC5AC с эндогенным контролем и стандартизации относительно необработанных клеток A549 ($\Delta\Delta C_T$ -анализ), что продемонстрировано в таблице 12.

В таблице 14 ниже перечислены номера AD-дуплексов для исследуемой последовательности, а также в скобках положение гена, на который нацелен 20 указанный конкретный РНКi-агент. Так, например, для дуплекса с ID AD08101, средний относительный уровень экспрессии при его применении в концентрации 1нМ, составляющий 0,377, свидетельствует о нокдауне гена MUC5AC на 62,3%, а средний относительный уровень экспрессии при 0,1нМ свидетельствует об ингибировании на 53,0% (0,470) при стандартизации относительно 25 необработанного контроля (контроль-имитатор).

Таблица 14. Тестируемые *in vitro* агенты для РНКi MUC5AC

ID номер дуплекса	Средн. отн. уровень экспрессии при 10нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 0,1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)
AD07733 (4993_1)	0,156	0,047	0,067	0,192	0,030	0,035	0,336	0,024	0,026
AD08096 (4992_1)	0,171	0,022	0,026	0,275	0,035	0,040	0,406	0,027	0,028
AD07767 (1758_1)	0,140	0,019	0,022	0,195	0,097	0,193	0,536	0,226	0,392
AD08103 (12965_1)	0,197	0,057	0,080	0,276	0,042	0,050	0,409	0,046	0,052
AD08098 (8739_1)	0,172	0,032	0,039	0,259	0,076	0,109	0,466	0,042	0,046
AD07763 (610_1)	0,094	0,024	0,032	0,293	0,033	0,037	0,514	0,026	0,027
AD08100 (10206_1)	0,242	0,046	0,056	0,260	0,051	0,064	0,417	0,041	0,045
AD08101 (11014_1)	0,236	0,054	0,071	0,322	0,044	0,052	0,364	0,039	0,043
AD07751 (5533_1)	0,161	0,058	0,091	0,335	0,051	0,061	0,536	0,035	0,037
AD07634 (3535_1)	0,159	0,034	0,043	0,385	0,035	0,039	0,507	0,061	0,069
AD07770 (1867_1)	0,114	0,022	0,028	0,377	0,041	0,046	0,599	0,059	0,066
AD07747 (5020_1)	0,347	0,057	0,069	0,330	0,042	0,049	0,413	0,033	0,036
AD07749 (5441_1)	0,365	0,061	0,073	0,337	0,017	0,018	0,464	0,060	0,068
AD08095 (1871_1)	0,204	0,024	0,027	0,380	0,064	0,077	0,624	0,046	0,049
AD08097 (6798_1)	0,364	0,056	0,066	0,384	0,068	0,083	0,511	0,061	0,069
AD07750	0,432	0,063	0,074	0,240	0,073	0,105	0,589	0,056	0,062

ID номер дуплекса	Средн. отн. уровень экспрессии при 10нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)	Средн. отн. уровень экспрессии при 0,1нМ	Верхний предел (ошибка)	Нижний предел (ошибка)
(5519_1)									
AD07774 (2797_1)	0,168	0,031	0,038	0,432	0,072	0,087	0,679	0,040	0,042
AD07732 (3099_1)	0,352	0,056	0,067	0,402	0,147	0,231	0,535	0,154	0,217
AD07764 (923_1)	0,424	0,080	0,099	0,431	0,051	0,057	0,505	0,048	0,052
AD07771 (2004_1)	0,367	0,064	0,077	0,493	0,090	0,109	0,597	0,078	0,090
AD07748 (5042_1)	0,518	0,131	0,176	0,413	0,078	0,095	0,559	0,068	0,077
AD07768 (1761_1)	0,278	0,039	0,046	0,561	0,084	0,099	0,728	0,041	0,043
AD07756 (1618_1)	0,522	0,081	0,096	0,464	0,081	0,099	0,708	0,052	0,056
AD07772 (2234_1)	0,476	0,055	0,062	0,588	0,057	0,063	0,654	0,070	0,078
AD07773 (2536_1)	0,498	0,039	0,043	0,596	0,060	0,067	0,672	0,055	0,060
AD07746 (4446_1)	0,578	0,058	0,065	0,671	0,086	0,099	0,740	0,052	0,056
AD08094 (1445_1)	0,646	0,056	0,061	0,721	0,071	0,079	0,762	0,076	0,084
AD07766 (1446_1)	0,760	0,103	0,119	0,806	0,067	0,072	0,793	0,082	0,092
AD07745 (4443_1)	0,902	0,194	0,247	0,840	0,088	0,098	0,821	0,049	0,052
Контроль-имитатор	1,000	0,109	0,122	1,000	0,109	0,122	1,000	0,109	0,122

Пример 4. Модель аллергической астмы, индуцированной клещами домашней пыли (HDM)

Для изучения активности некоторых агентов для РНКi MUC5AC *in vivo* использовали модель аллергической астмы, индуцированной клещами домашней пыли (HDM). Для индукции экспрессии Muc5ac у мышей самкам мышей линии Balb/c (возрастом 6-8 недель) вводили 50 мкг белка клещей домашней пыли, полученного на коммерческой основе, в 25 мкл изотонического физиологического раствора интраназально с помощью пипетки в течение 5 дней подряд. Через 72 ч после пятой ежедневной дозы мышей умерщвляли и полностью изымали легкие для анализа экспрессии мРНК. Установлено, что по сравнению с не подвергнутыми обработке наивными мышами относительный уровень экспрессии мРНК Muc5ac у обработанных HDM мышей повышался примерно в 100 раз.

Пример 5. Внутритрахеальное введение *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC в опытах с использованием HDM-модели

Применяли мышиную модель индуцированной HDM аллергической астмы, описанную выше в примере 4. Ниже в таблице 15 представлены группы дозирования:

Таблица 15. Агенты для РНКi MUC5AC и варианты дозирования, применяемые в примере 5

Группа	Вводимая IT доза	Дни исследования, в которые осуществляли IT-введение	Вводимая IN доза	Дни исследования, в которые осуществляли IN-введение	Количество животных на группу
1	Без обработки	N/A	Без обработки	N/A	6
2	Без обработки	N/A	Физиологический раствор	Дни 8-12	6
3	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	Физиологический раствор	Дни 8-12	3
4	Без обработки	N/A	HDM	Дни 8-12	6
5	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	4
6	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07022	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	4
7	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07720	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5
8	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07719	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5

Как указано выше в таблице 15, мыши в группе 1 не получали никакой обработки на протяжении всего эксперимента. Мышей в группах 3, 5, 6, 7 и 8 обрабатывали следующим образом: в дни опыта 1, 3, 5 и 8 самкам мышей Balb/c вводили однократную дозу 50 мкл изотонического физиологического раствора с помощью микрораспылительного устройства (фирма Penn Century, Филадельфия, шт. Пенсильвания), пригодного для внутритрахеального (IT) введения или 5,0 мг/кг соответствующего указанного в таблице 15 агента для РНКi MUC5AC, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе.

Как видно из таблицы 15, каждый из агентов для РНКi MUC5AC (группы 6, 7 и 8) был конъюгирован с тридентатной малой молекулой направляющего лиганда интегрина $\alpha\beta6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1, см. фиг. 1), на 5'-конце смысловой цепи.

Химически модифицированные последовательности агентов для РНКi MUC5AC AD07720 и AD07719 (группы 7 и 8) представлены в таблице 7Б (представлены дуплексы), таблице 3 (представлена соответствующая антисмысловая цепь) и таблице 5 (представлена соответствующая смысловая цепь с линкером, но без тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\beta6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1)).

AD07022 имеет специфические для мышей последовательности, которые не имеют гомологии с человеческим геном MUC5AC, и которые химически модифицировали следующим образом:

Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -AD07022.

Модифицированная смысловая цепь (5' → 3'):

Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -(TA14)cscauacagCfAfGfuacaguucas(invAb) (SEQ ID NO:1714).

Модифицированная антисмысловая цепь (5' → 3'):

cPrpusGfsusAfaCfuGfuAfcUfgCfuGfuAfuGfsg (SEQ ID NO:1713).

В каждый из дней с 8 по 12 мышам в группах с 2 по 8 вводили интраназально (IN) с использованием пипетки однократную дозу 25 мкл изотонического физиологического раствора (группы 2 и 3) или 50 мкг белка клещей домашней пыли, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе (обозначен в таблице 15 как HDM).

Мышей умерщвляли в день опыта 15 и после сбора и гомогенизации выделяли общую РНК из обеих легких. Экспрессию мышинной мРНК Muc5ac оценивали количественно с помощью метода количественной ПЦР на основе зонда, при стандартизации относительно экспрессии мышинового бета-актина, и выражали в виде доли от контрольной группы, обработанной наполнителем (среднее геометрическое, \pm 95% доверительный интервал).

Таблица 16. Средний относительный уровень мышинной мРНК MUC5AC в момент умерщвления (день 15), установленный в примере 5

Группа ID	Средний относительный уровень мРНК mMuc5AC	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (Без обработки)	1,000	0,213	0,270
Группа 2 (IN физиологический раствор)	1,941	0,638	0,951
Группа 3 (IT физиологический раствор и IN физиологический раствор)	1,706	0,532	0,774
Группа 4 (IN HDM)	117,876	26,269	33,801
Группа 5 (IT физиологический раствор и IN HDM)	95,585	21,822	28,277
Группа 6 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07022 и IN HDM)	13,444	3,410	4,569
Группа 7 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07720 и IN HDM)	71,812	16,633	21,647
Группа 8 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07719 и IN HDM)	90,537	27,214	38,910

Данные стандартизовали относительно необработанной группы (группа 1). Как продемонстрировано выше в таблице 16, при использовании мышинной HDM-модели получены ожидаемые результаты в отношении стимулирования увеличения экспрессии MUC5AC после воздействия HDM. Данные свидетельствуют о том, что в группах 7 и 8, каждую из которых обрабатывали агентами, нуклеотидные последовательности которых нацелены на положение 1921 гена MUC5AC и имели гомологию как с транскриптом гена человека, так и с транскриптом гена мыши, обнаружено лишь минимальное снижение белка MUC5AC по сравнению с мышами, применяемыми в HDM-модели, из групп 4 и 5, которые не обрабатывали РНКi-агентом, что свидетельствует о лишь очень

5 незначительном уровне ингибирования указанными специфическими РНКi-агентами. Альтернативно этому, специфической для мышей РНКi-агент AD07022 (группа 6) продемонстрировал значительное снижение уровней мышинной мРНК Muc5ac (только 13,444) по сравнению с группами, которым вводили HDM без агента для РНКi MUC5AC.

Пример 6. Внутритрахеальное введение *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC в опытах с использованием HDM-модели

10 Применяли мышиную модель индуцированной HDM аллергической астмы, описанную выше в примере 4. Ниже в таблице 17 представлены группы дозирования:

Таблица 17. Агент для РНКi MUC5AC и варианты дозирования, применяемые в примере 6

Группа	Вводимая IT доза	Дни исследования, в которые осуществляли IT-введение	Вводимая IN доза	Дни исследования, в которые осуществляли IN-введение	Количество животных на группу	Целевое положение гена
1	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	Физиологический раствор	Дни 8-12	6	N/A
2	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	N/A
3	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07022	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	Специфическое для мышей
4	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08083	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	5029
5	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08084	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	5029
6	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08085	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	4	5029
7	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08086	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	9729
8	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08087	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	9729
9	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08088	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	15052
10	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08089	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	15052
11	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07022	1 и 8	HDM	Дни 8-12	5	Специфическое для мышей

Мышей в группах 1-10 обрабатывали следующим образом: в дни опыта 1, 3, 5 и 8 самкам мышей Balb/c вводили однократную дозу 50 мкл изотонического физиологического раствора с помощью микрораспылительного устройства (фирма Penn Century, Филадельфия, шт. Пенсильвания), пригодного для 5 внутритрахеального (ИТ) введения, или 5,0 мг/кг соответствующего указанного в таблице 17 агента для РНКi MUC5AC, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе. Мышам в группе 11 агент для РНКi MUC5AC вводили только в дни 1 и 8.

10 Как видно из таблицы 17, каждый из агентов для РНКi MUC5AC (Группы 3-11) был конъюгирован с тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\beta6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1, см. фиг. 1), на 5'-конце смысловой цепи. Химически модифицированные последовательности агентов для РНКi MUC5AC AD08083, AD08084, AD08085, AD08086, AD08087, AD08088 и AD08089 (группы 4-10) представлены в таблице 7Б (представлены 15 дуплексы), таблице 3 (представлена соответствующая антисмысловая цепь) и таблице 5 (представлена соответствующая смысловая цепь с линкером, но без тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\beta6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1)).

AD07022 имеет специфические для мышей последовательности, которые не 20 имеют гомологии с человеческим геном MUC5AC, и которые химически модифицировали также же, как указано выше в примере 5.

В каждый из дней с 8 по 12 мышам вводили интраназально (IN) с использованием пипетки однократную дозу 25 мкл изотонического физиологического раствора (группа 2) или 50 мкг белка клещей домашней пыли, 25 приготовленного в изотоническом физиологическом растворе (обозначен в таблице 17 как HDM).

Мышей умерщвляли в день опыта 15 и после сбора и гомогенизации выделяли общую РНК из обоих легких. Экспрессию мышинной мРНК Muc5ac оценивали количественно с помощью метода количественной ПЦР на основе зонда, при стандартизации относительно экспрессии мышинового бета-актина, и 30 выражали в виде доли от контрольной группы, обработанной наполнителем (среднее геометрическое, \pm 95% доверительный интервал).

Таблица 18. Средний относительный уровень мышиной мРНК MUC5AC в момент умерщвления (день 15), установленный в примере 6

ID группы	Средний относительный уровень мРНК mMuc5ac	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (IT физиологический раствор и IN физиологический раствор)	1,000	0,305	0,440
Группа 2 (IT физиологический раствор e и IN HDM)	115,127	17,128	20,122
Группа 3 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07022 и IN HDM)	19,053	6,287	9,383
Группа 4 (IT мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08083 и IN HDM)	35,333	13,193	21,054
Группа 5 (IT мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08084 и IN HDM)	26,634	12,943	25,180
Группа 6 (IT мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08085 и IN HDM)	34,602	3,503	3,897
Группа 7 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08086 и IN HDM)	55,475	15,377	21,273
Группа 8 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08087 и IN HDM)	66,631	19,703	27,976
Группа 9 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08088 и IN HDM)	26,879	4,505	5,412
Группа 10 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08089 и IN HDM)	14,903	2,441	2,919
Группа 11 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07022 и IN HDM)	14,457	6,005	10,271

Данные стандартизовали относительно обработанной только физиологическим раствором путем IT- и IN-введения группы (группа 1). Как продемонстрировано выше в таблице 18, при использовании мышиной HDM-модели получены ожидаемые результаты в отношении стимулирования увеличения экспрессии MUC5AC после воздействия HDM. Данные свидетельствуют о том, что в группах 7 и 8, каждую из которых обрабатывали агентами, нуклеотидные последовательности которых нацелены на положение 9729 гена MUC5AC и имели гомологию как с транскриптом гена человека, так и с транскриптом гена мыши, обнаружено лишь невысокое снижение уровня белка MUC5AC по сравнению с мышами, применяемыми в HDM-модели, из группы 2,

которые не обрабатывали РНКi-агентом, что свидетельствует о лишь невысоком уровне ингибирования указанными специфическими РНКi-агентами.

Альтернативно этому, остальные протестированные агенты для РНКi MUC5AC (нацеленные на положение 5029 гена (группы 4-6) и положение 15052 гена (группы 9 и 10) все продемонстрировали значительное ингибирование по сравнению с обнаруженным в группе 2, такое же как и обнаруженное для специфического для мышинового MUC5AC РНКi-агента AD07022 (группа 6).

Пример 7. Внутритрахеальное введение *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC крысам

10 Применяли мышиную модель индуцированной HDM аллергической астмы, описанную выше в примере 4. Ниже в таблице 19 представлены конкретные группы дозирования, включенные в исследование:

Таблица 19. Агент для РНКi MUC5AC и варианты дозирования, применяемые в примере 7

Группа	Вводимая IT доза	Дни исследования, в которые осуществляли IT-введение	Вводимая IN доза	Дни исследования, в которые осуществляли IN-введение	Количество животных на группу	Целевое положение гена
1	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	Физиологический раствор	Дни 8-12	6	N/A
2	Физиологический раствор	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	N/A
3	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07022	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	5	Специфическое для мышей
4	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08173	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
5	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD08174	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
6	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\text{av}\beta\text{6}$ -AD08243	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
7	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\text{av}\beta\text{6}$ -AD08244	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
8	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\text{av}\beta\text{6}$ -AD08175	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
9	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\text{av}\beta\text{6}$ -AD08176	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535
10	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\text{av}\beta\text{6}$ -AD08177	1, 3, 5 и 8	HDM	Дни 8-12	6	3535

Мышей в группах 1-5 обрабатывали следующим образом: в дни опыта 1, 3, 5 и 8 самкам мышей Balb/c вводили однократную дозу 50 мкл изотонического физиологического раствора с помощью микрораспылительного устройства (фирма Penn Century, Филадельфия, шт. Пенсильвания), пригодного для
5 внутритрахеального (ИТ) введения, или 5,0 мг/кг соответствующего указанного в таблице 19 агента для РНКі MUC5AC, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе.

Как видно из таблицы 19, каждый из агентов для РНКі MUC5AC (группы 3-5) был конъюгирован с тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\upsilon\beta 6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1, см. фиг.1) на 5'-конце смысловой цепи. Химически модифицированные последовательности агентов для РНКі MUC5AC AD08173 и AD08174 (группы 4 и 5) представлены в
10 таблице 7Б (представлены дуплексы), таблице 3 (представлена соответствующая антисмысловая цепь) и таблице 5 (представлена соответствующая смысловая
15 цепь с линкером, но без тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\upsilon\beta 6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1)). Каждый из агентов для РНКі MUC5AC с последовательностями, нацеленными на положение 3535, имел несовпадение (мисмэтч), которое следует рассматривать как важное местоположение в мышинном гене, и поэтому можно ожидать, что агенты для
20 РНКі MUC5AC будут проявлять незначительную ингибирующую активность или вообще не проявлять активность из-за несовпадения.

AD07022 имеет специфические для мышей последовательности, которые не имеют гомологии с человеческим геном MUC5AC, и которые химически модифицировали таким же образом, как описано выше в примере 5.

25 В каждый из дней с 8 по 12 мышам вводили интраназально (IN) с использованием пипетки однократную дозу 25 мкл изотонического физиологического раствора (только группа 1) или 50 мкг белка клещей домашней пыли, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе (обозначен в таблице 19 как HDM).

30 Мышей умерщвляли в день опыта 15 и после сбора и гомогенизации выделяли общую РНК из обоих легких. Экспрессию мышинной мРНК Muc5ac оценивали количественно с помощью метода количественной ПЦР на основе зонда, при стандартизации относительно экспрессии мышинового бета-актина, и

выражали в виде доли от контрольной группы, обработанной наполнителем (среднее геометрическое, \pm 95% доверительный интервал).

Таблица 20. Средний относительный уровень мышины мРНК MUC5AC в момент умерщвления (день 15), установленный в примере 7

ID группы	Средний относительный уровень мРНК mMuc5ac	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (IT физиологический раствор и IN физиологический раствор)	1,000	0,197	0,245
Группа 2 (IT физиологический раствор и IN HDM)	132,247	31,248	40,917
Группа 3 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD07022 и IN HDM)	13,139	2,426	2,975
Группа 4 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08173 и IN HDM)	96,522	13,056	15,098
Группа 5 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08174 и IN HDM)	57,983	15,132	20,476
Группа 6 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08243 и IN HDM)	55,592	8,761	10,400
Группа 7 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08244 и IN HDM)	75,149	17,661	23,087
Группа 8 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08175 и IN HDM)	75,420	10,876	12,708
Группа 9 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08176 и IN HDM)	72,203	12,062	14,482
Группа 10 (IT 5 мг/кг Tri-SM6.1- α v β 6-AD08177 и IN HDM)	67,222	12,063	14,701

5

Данные стандартизовали относительно обработанной только физиологическим раствором путем IT- и IN-введения группы (группа 1). Как указано выше, учитывая природу мисмэтча (несовпадения) с мышинным геном агентов для РНКi MUC5AC в группах 4 и 5 (нацеленных на положение 3535 человеческого гена), ожидалось минимальное ингибирование. Как продемонстрировано выше в таблице 20, при использовании мышины HDM-модели получены ожидаемые результаты в отношении стимулирования увеличения экспрессии MUC5AC после воздействия HDM, что установлено для групп 1 и 2. Неожиданно установлено, что агенты для РНКi MUC5AC, нацеленные на положение 3535, все еще обладали невысокими уровнями ингибирования, несмотря на несовпадение с мышинным геном, что свидетельствует о том, агенты для РНКi MUC5AC, нацеленные на указанное положение, могут обладать перспективой в качестве кандидатов, пригодных для лечения людей.

10

15

Пример 8. Внутритрахеальное введение *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC в опытах с использованием НДМ-модели

Применяли мышиную модель индуцированной НДМ аллергической астмы, описанную выше в примере 4. Ниже в таблице 21 представлены группы

5 дозирования:

Таблица 21. Агент для РНКi MUC5AC и варианты дозирования, применяемые в примере 8

Группа	Вводимая IT доза	Дни исследования, в которые осуществляли IT-введение	Вводимая IN доза	Дни исследования, в которые осуществляли IN-введение	Количество животных на группу	Целевое положение гена
1	Физиологический раствор	1 и 7	Saline	Дни 7-11	6	N/A
2	Физиологический раствор	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	N/A
3	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022	1, 2, 4 и 7	HDM	Дни 7-11	6	Специфическое для мышей
4	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	Специфическое для мышей
5	2,5 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	Специфическое для мышей
6	1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	Специфическое для мышей
7	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089	1, 2, 4 и 7	HDM	Дни 7-11	6	15052
8	5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	15052
9	2,5 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	15052
10	1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089	1 и 7	HDM	Дни 7-11	6	15052
11	1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089	1	HDM	Дни 7-11	6	15052

Самкам мышей Balb/c вводили с помощью микрораспылительного устройства (фирма Penn Century, Филадельфия, шт. Пенсильвания), пригодного для внутритрахеального (IT) введения, однократную дозу 50 мкл изотонического физиологического раствора или агента для РНКi MUC5AC, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе, в дни и в концентрациях, представленных выше в таблице 21.

Как видно из таблицы 21, каждый из агентов для РНКi MUC5AC (группы 3-11) был конъюгирован с тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\upsilon\beta 6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1, см. фиг. 1), на 5'-конце смысловой цепи. Химически модифицированные последовательности агента для РНКi MUC5AC AD08089 представлены в таблице 7Б (представлены дуплексы), таблице 3 (представлена соответствующая антисмысловая цепь) и таблице 5 (представлена соответствующая смысловая цепь с линкером, но без тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\upsilon\beta 6$, присутствующего на эпителиальных клетках (Tri-SM6.1)).

AD07022 имеет специфические для мышей последовательности, которые не имеют гомологии с человеческим геном MUC5AC, и которые химически модифицировали также же, как указано выше в примере 5.

В каждый из дней с 7 по 11 мышам вводили интраназально (IN) с использованием пипетки однократную дозу 25 мкл изотонического физиологического раствора (группа 1) или 50 мкг белка клещей домашней пыли, приготовленного в изотоническом физиологическом растворе (обозначен в таблице 21 как HDM).

Мышей умерщвляли в день опыта 14 и после сбора и гомогенизации выделяли общую РНК из обоих легких. Экспрессию мышинной мРНК Muc5ac оценивали количественно с помощью метода количественной ПЦР на основе зонда, при стандартизации относительно экспрессии мышинового бета-актина, и выражали в виде доли от контрольной группы, обработанной наполнителем (среднее геометрическое, $\pm 95\%$ доверительный интервал).

Таблица 22. Средний относительный уровень мышиной мРНК MUC5AC в момент умерщвления (день 14), установленный в примере 8

ID группы	Средний относительный уровень мРНК mMuc5ac	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (IT физиологический раствор и IN физиологический раствор)	1,000	0,315	0,459
Группа 2 (IT физиологический раствор и IN HDM)	112,848	44,187	72,623
Группа 3 (IT 5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022 (дни 1, 2, 4, & 7) и IN HDM)	12,455	3,896	5,669
Группа 4 (IT 5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD07022 (дни 1 & 7) и IN HDM)	16,521	4,908	6,982
Группа 5 (IT 2,5 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6- AD07022 и IN HDM)	26,846	5,096	6,290
Группа 6 (IT 1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6- AD07022 и IN HDM)	26,521	9,295	14,311
Группа 7 (IT 5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089 (дни 1, 2, 4, & 7) и IN HDM)	10,978	3,101	4,322
Группа 8 (IT 5,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089 (дни 1 & 7) и IN HDM)	17,629	6,752	10,944
Группа 9 (IT 2,5 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089 и IN HDM)	17,746	4,647	6,296
Группа 10 (IT 1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089 и IN HDM)	21,106	4,109	5,103
Группа 11 (IT 1,0 мг/кг Tri-SM6.1- $\alpha\upsilon\beta$ 6-AD08089 (только в день 1) и IN HDM)	42,413	14,428	21,868

Данные стандартизовали относительно обработанной только физиологическим раствором путем IT- и IN-введения группы (группа 1). Как продемонстрировано выше в таблице 22, при использовании мышиной HDM-модели получены ожидаемые результаты в отношении стимулирования увеличения экспрессии MUC5AC после воздействия HDM. Данные свидетельствуют о том, что AD08089, который имеет нуклеотидные последовательности, нацеленные на положение 15052 гена MUC5AC, и обладает гомологией как с транскриптом гена человека, так и с транскриптом гена мыши, обладал способностью существенно ингибировать MUC5AC и в целом был сопоставим с высокоактивным специфичным для мышей агентом РНКi MUC5AC AD07022.

Пример 9. Ингаляционное аэрозольное введение *in vivo* агентов для РНКi MUC5AC обезьянам циномоглус

Начиная с дня 1, самцам обезьян циномоглус вводили однократно в каждый из дней 1, 8 и 15 депонируемую в легких дозу (PDD), составляющую 1 мг/кг,

агента для РНКi MUC5AC AC001305 или AC001306. Используя небулайзер с вибрирующей сеткой (фирма Aeroneb Solo) аэрозоль вводили обезьянам, находящимся в состоянии покоя и под наркозом, интубированным интратрахеально. Интубированных животных подключали к аппарату искусственной вентиляции легких, который использовали для контроля минутного объема дыхания. Аэрозоль тестируемого продукта генерировался с помощью сетчатого распылителя фирмы Aeroneb Solo, подключенного к системе подачи аэрозоля. Продолжительность воздействия определяли по результатам испытаний аэрозоля, в ходе которых эффективность системы определяли в процессе воздействия при размещении фильтра на конце эндотрахеальной трубки, собирающей аэрозоль.

Агент для РНКi MUC5AC был конъюгирован с тридентатной малой молекулой направляющего лиганда $\alpha\upsilon\beta 6$, присутствующего на эпителиальных клетках (см. фиг. 1), на 5'-конце смысловой цепи. Химически модифицированные последовательности агентов для РНКi MUC5AC AC001305 и AC001306 представлены в таблице 11. Антисмысловая последовательность AC001305 представлена также в виде AM12165 в таблице 3, а антисмысловая цепь AC001306 представлена также в виде AM12166 в таблице 3, они обе нацелены на положение 4993 гена MUC5AC.

Группы дозирования описаны ниже в таблице 23:

Таблица 23. Агент для РНКi MUC5AC и варианты дозирования, применяемые в примере 9

ИД группы
Группа 1 (изотонический физиологический раствор в дни 1, 8, 15)
Группа 2 (депонируемая в легких доза 1,0 мг/кг AC001305 в дни 1, 8, 15)
Группа 3 (депонируемая в легких доза 1,0 мг/кг AC001306 в дни 1, 8, 15)

Обрабатывали по две (2) обезьяны на группу. Обезьян умерщвляли в день 22 и после сбора и гомогенизации выделяли общую РНК из образцов легких. Данные, приведенные ниже в таблице 24, представляют собой уровни экспрессии мРНК, полученной из дистальной каудальной левой доли. Экспрессию мРНК Muc5AC обезьян циномоглус оценивали количественно с помощью метода количественной ПЦР на основе зонда, при стандартизации относительно экспрессии бета-актина обезьян циномоглус, и выражали в виде

доли от экспрессии в контрольной группе, обработанной наполнителем (среднее геометрическое, \pm 95% доверительный интервал).

Таблица 24А. Относительный уровень мРНК MUC5AC в слизистой ткани обезьян циномогус в момент умерщвления, установленный в примере 9

ID группы	Относительной уровень экспрессии мРНК сMuc5AC (n=2)	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (изотонический физиологический раствор)	1,000	0,386	0,628
Группа 2 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001305 в дни 1, 8, 15)	0,034	0,010	0,015
Группа 3 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001306 в дни 1, 8, 15)	0,171	0,085	0,169

5

Таблица 24Б. Относительный уровень мРНК MUC5AC в краниальной верхней доле правого легкого обезьян циномогус в момент умерщвления, установленный в примере 9

ID группы	Относительной уровень экспрессии мРНК сMuc5AC (n=2)	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (изотонический физиологический раствор)	1,000	0,708	2, 421
Группа 2 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001305 в дни 1, 8, 15)	0,034	0,010	0,015
Группа 3 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001306 в дни 1, 8, 15)	0,180	0,089	0,174

10

Таблица 24В. Относительный уровень мРНК MUC5AC в дыхательных путях краниальной средней доле правого легкого обезьян циномогус в момент умерщвления, установленный в примере 9

ID группы	Относительной уровень экспрессии мРНК сMuc5AC (n=2)	Нижний предел (ошибка)	Верхний предел (ошибка)
Группа 1 (изотонический физиологический раствор)	1,000	0,489	0, 956
Группа 2 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001305 в дни 1, 8, 15)	0,162	0,099	0,256
Группа 3 (депонируемая доза 1,0 мг/кг AC001306 в дни 1, 8, 15)	0,077	0,041	0,086

Как продемонстрировано в таблицах 24А, 24Б и 24В, агенты для РНКi MUC5AC.

Пример 10. Аэрозольное введение агентов для РНКi MUC5AC овцам

Овцы, подвергнутые воздействию ингаляционного антигена аскарид, проявляют реакции, типичные для аллергической астмы, включая реакцию острой фазы (AR), реакцию поздней фазы (LR) и гиперреактивность дыхательных путей (AHR), что продемонстрировано у Abraham и др., Am Rev Respir Dis., 1983, и было установлено, что эту модель можно использовать для оценки стандартных методов лечения (Caniga и др., J Inflamm., 2013). Таким образом, модель можно применять для определения воздействия сайленсинга мРНК овечьего Muc5AC (sMuc5AC) на механические свойства дыхательных путей и AHR после обработки агентами для РНКi MUC5AC. Доставку тестируемого препарата интубированным овцам, оценку механических свойств дыхательных путей, выявляющую изменения легочного сопротивления (RL) после заражения антигеном *Ascaris suum*, и оценку AHR путем построения кривых ответа на кумулятивную концентрацию вдыхаемого карбахола осуществляли согласно опубликованным процедурам (Abraham и др., J Clin Invest., 1994).

Двум (2) чувствительным к аскаридам овцам с ранее установленными ответами на контрольное заражение *Ascaris suum* вводили депонируемую в легких дозу (PDD) AC000480, составляющую 1 мг/кг, в дни 1, 8 и 15. Химическая структура AC000480 показана, например, в таблице 11 и ее создавали для нацеливания на положение 3535 в гене MUC5AC. В день 21 оценивали AHR путем определения кумулятивной концентрации карбахола (в виде вдыхаемых единиц, BU), которая повышала R_L до 400% по сравнению со значением после 1-кратного введения ЗФР (PC₄₀₀). В день 22 овец подвергали контрольному заражению экстрактом *Ascaris suum* и осуществляли мониторинг R_L в течение 8 ч после контрольного заражения. В день 23 вновь оценивали AHR таким же образом, что и в день 21. Для мониторинга продолжительности ответа овец вновь подвергали контрольному заражению экстрактом *Ascaris suum* в день 51, осуществляя оценки AHR в день 50 и 52.

Таблица 25. Результаты изучения механических свойств дыхательных путей

Момент времени		Контрольный опыт (без обработки)				Опыт с применением лекарственного средства: день 22				Опыт с применением лекарственного средства: день 51			
		Животное №		Среднее значение	S.D.	Животное №		Среднее значение	S.D.	Животное №		Среднее значение	S.D.
		2489	2497			2489	2497			2489	2497		
Исходный	RL	0,99	0,99	0,99	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00
После контрольного заражения аскаридами	RL	6,66	6,62	6,64	0,03	4,28	5,21	4,75	0,66	6,35	6,38	6,37	0,02
	%	573%	569%	571%	3%	328%	421%	375%	66%	535%	538%	537%	2%
1 ч	RL	4,51	4,40	4,46	0,08	2,35	3,59	2,97	0,88	4,60	4,61	4,61	0,01
	%	356%	344%	350%	8%	135%	259%	197%	88%	360%	361%	361%	1%
2 ч	RL	2,53	2,57	2,55	0,03	1,81	1,66	1,74	0,11	2,42	2,64	2,53	0,16
	%	156%	160%	158%	3%	81%	66%	74%	11%	142%	164%	153%	16%
3 ч	RL	1,55	1,53	1,54	0,01	1,37	1,36	1,37	0,01	1,68	1,62	1,65	0,04
	%	57%	55%	56%	1%	37%	36%	37%	1%	68%	62%	65%	4%
4 ч	RL	1,06	1,21	1,14	0,11	1,05	1,09	1,07	0,03	1,05	1,07	1,06	0,01
	%	7%	22%	15%	11%	5%	9%	7%	3%	5%	7%	6%	1%
5 ч	RL	1,52	1,66	1,59	0,10	1,14	1,19	1,17	0,04	1,64	1,55	1,60	0,06
	%	54%	68%	61%	10%	14%	19%	17%	4%	64%	55%	60%	6%
6 ч	RL	2,13	2,09	2,11	0,03	1,28	1,34	1,31	0,04	2,07	2,18	2,13	0,08
	%	115%	111%	113%	3%	28%	34%	31%	4%	107%	118%	113%	8%
6,5 ч	RL	2,26	2,21	2,24	0,04	1,51	1,49	1,50	0,01	2,22	2,26	2,24	0,03
	%	128%	123%	126%	4%	51%	49%	50%	1%	122%	126%	124%	3%
7 ч	RL	2,32	2,26	2,29	0,04	1,39	1,40	1,40	0,01	2,37	2,29	2,33	0,06
	%	134%	128%	131%	4%	39%	40%	40%	1%	137%	129%	133%	6%
7,5 ч	RL	2,12	2,16	2,14	0,03	1,27	1,35	1,31	0,06	2,32	2,05	2,19	0,19
	%	114%	118%	116%	3%	27%	35%	31%	6%	132%	105%	119%	19%
8 ч	RL	2,08	2,03	2,06	0,04	1,16	1,28	1,22	0,08	2,12	2,13	2,13	0,01
	%	110%	105%	108%	4%	16%	28%	22%	8%	112%	113%	113%	1%

Таблица 26: Результаты оценки АНР

Овца №	ВУ карбахола для получения РС ₄₀₀	
	Контрольный опыт	
	За 24 ч до заражения Ascaris	Через 24 ч после заражения Ascaris
2489	24	13
2497	31	13
	Опыт с применение лекарственного средства: День 22	
	За 24 ч до заражения Ascaris	Через 24 ч после заражения Ascaris
2489	25	26
2497	26	25
	Опыт с применением лекарственного средства: День 51	
	За 24 ч до заражения Ascaris	Через 24 ч после заражения Ascaris
2489	26	13
2497	29	12

Как продемонстрировано в таблице 25, обработка АС000480 приводила к ослаблению АР, а также LR после контрольного заражения в день 22. Например, у необработанных овец обнаружено повышение среднего значения LR на 126% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем, в то время как у овец, обработанных АС000480, в день 22 после контрольного заражения обнаружено более слабое повышение LR на 50% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, через 24 ч после контрольного заражения аскаридами в день 22 у обеих обработанных АС000480 овец не выявлено признаков гиперреактивности дыхательных путей, вызванной аскаридами, о чем свидетельствует эквивалентное количество вдыхаемых единиц карбахола необходимых для получения РС₄₀₀. В противоположность этому, в контрольном опыте без обработки АС000480, овцам требовалось примерно вдвое меньшее количество вдыхаемых единиц карбахола, для получения значения РС₄₀₀ после заражения аскаридами, что указывает на гиперреактивность дыхательных путей.

Без дополнительного дозирования после 15-го дня овцы вернулись к исходному состоянию механических свойств дыхательных путей и АНР на 51-й день после контрольного заражения аскаридами.

Пример 11. Аэрозольное введение агентов для РНКi MUC5AC овцам

5 Применяли овечью модель воспаления дыхательных путей при
аллергической астме, описанную выше в примере 10. Трем (3) чувствительным к
аскаридам овцам с ранее установленными ответами на контрольное заражение
Ascaris suum, вводили депонируемую в легких дозу AC000482, составляющую 1
10 мг/кг, в дни 1, 8 и 15. Химическая структура AC000482 представлена, например,
в таблице 11 и ее создавали для нацеливания на положение 3535 в гене
MUC5AC. В день 21 оценивали АНР путем определения кумулятивной
концентрации карбахола (в виде вдыхаемых единиц, ВU), которая повышала R_L
до 400% по сравнению со значением после 1-кратного введения ЗФР (PC₄₀₀). В
день 22 овец подвергали контрольному заражению экстрактом *Ascaris suum* и
15 осуществляли мониторинг R_L в течение 8 ч после контрольного заражения. В
день 23, вновь оценивали АНР таким же образом, что и в день 21. В день 23
АНР оценивали вновь аналогично методу, применяемому для оценки в день 21.

Таблица 27. Результаты изучения механических свойств дыхательных путей

Момент времени	RL	Контроль (без обработки)				Опыт с применением лекарственного средства: День 22						
		№ животного		Исходный	Среднее значение		Исходный		После заражения Ascaris		Исходный	
		2485	2515		2485	2515	2485	2515	2485	2515		
Исходный	RL	0,99	1,00	Исходный	RL	0,99	1,00	Исходный	RL	0,99	1,00	
После заражения Ascaris	RL	6,43	6,94	После заражения Ascaris	RL	6,43	6,94	После заражения Ascaris	RL	6,43	6,94	
	%	549%	594%		%	549%	594%		%	549%	594%	
1 ч	RL	4,10	4,67	1 ч	RL	4,10	4,67	1 ч	RL	4,10	4,67	
	%	314%	367%		%	314%	367%		%	314%	367%	
2 ч	RL	2,62	2,51	2 ч	RL	2,62	2,51	2 ч	RL	2,62	2,51	
	%	165%	151%		%	165%	151%		%	165%	151%	
3 ч	RL	1,65	1,46	3 ч	RL	1,65	1,46	3 ч	RL	1,65	1,46	
	%	67%	46%		%	67%	46%		%	67%	46%	
4 ч	RL	1,08	1,09	4 ч	RL	1,08	1,09	4 ч	RL	1,08	1,09	
	%	9%	9%		%	9%	9%		%	9%	9%	
5 ч	RL	1,57	1,53	5 ч	RL	1,57	1,53	5 ч	RL	1,57	1,53	
	%	59%	53%		%	59%	53%		%	59%	53%	
6 ч	RL	1,87	2,10	6 ч	RL	1,87	2,10	6 ч	RL	1,87	2,10	
	%	89%	110%		%	89%	110%		%	89%	110%	
6,5 ч	RL	2,16	2,30	6,5 ч	RL	2,16	2,30	6,5 ч	RL	2,16	2,30	
	%	118%	130%		%	118%	130%		%	118%	130%	
7 ч	RL	2,20	2,21	7 ч	RL	2,20	2,21	7 ч	RL	2,20	2,21	
	%	122%	121%		%	122%	121%		%	122%	121%	
7,5 ч	RL	2,27	2,11	7,5 ч	RL	2,27	2,11	7,5 ч	RL	2,27	2,11	
	%	129%	111%		%	129%	111%		%	129%	111%	
8 ч	RL	2,10	2,06	8 ч	RL	2,10	2,06	8 ч	RL	2,10	2,06	

Момент времени		Контроль (без обработки)				Опыт с применением лекарственного средства: День 22						
		№ животного			Среднее значение							
		2485	2515			2485	2515				2485	2515
		%	112%	106%		%	112%	106%		%	112%	106%

Таблица 28: Результаты оценки АНР

№ овцы	Количество ВU Carbachol для получения РС ₄₀₀	
	Контрольный опыт	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24 ч после заражения Ascaris
2485	13	6
2515	22	12
2535	14	6
	Опыт с применением лекарственного средства: День 22	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24 ч после заражения Ascaris
2485	13	12
2515	24	24
2535	11	11

Как продемонстрировано в таблице 27, обработка АС000482 приводила к минимальному ослаблению АR, но к значительному ослаблению LR после контрольного заражения в день 22. Например, у необработанных овец обнаружено повышение среднего значения LR на 121% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем, в то время как у овец, обработанных АС000482 в день 22 после контрольного заражения, обнаружено более слабое повышение LR на 56% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, через 24 ч после контрольного заражения аскаридами в день 22 у всех обработанных АС000482 овец не выявлено признаков гиперреактивности дыхательных путей, вызванной аскаридами, о чем свидетельствует эквивалентное количество вдыхаемых единиц карбахола, необходимых для получения РС₄₀₀. В противоположность этому, в контрольном опыте без обработки АС000482 овцам требовалось примерно вдвое меньшее количество вдыхаемых единиц карбахола, для получения значения РС₄₀₀ после контрольного заражения аскаридами, что указывает на гиперреактивность дыхательных путей.

Пример 12. Аэрозольное введение агентов для РНКi MUC5AC овцам

Применяли овечью модель воспаления дыхательных путей при аллергической астме, описанную выше в примере 10. Шести (6) чувствительным к аскаридам овцам с ранее установленными ответами на контрольное заражение

Ascaris suum, вводили депонируемую в легких дозу АС000482, составляющую либо 0,5 мг/кг (n=3), либо депонируемую в легких дозу АС000482, составляющую 0,25 мг/кг, в дни 1, 8 и 15. В день 21 оценивали АНР путем определения кумулятивной концентрации карбахола (в виде вдыхаемых единиц, ВU), которая повышала R_L до 400% по сравнению со значением после 1-кратного введения ЗФР (PC_{400}). В день 22 овец подвергали контрольному заражению экстрактом *Ascaris suum* и осуществляли мониторинг R_L в течение 8 ч после контрольного заражения. В день 23 вновь оценивали АНР таким же образом, что и в день 21.

Таблица 29. Результаты изучения механических свойств дыхательных путей при применении дозы 0,5 мг/кг

Момент времени	RL	Контроль (без обработки)					Опыт с применением лекарственного средства: День 22				
		№ животного			Среднее значение						
		2489	2497			2489	2497			2489	2497
Исходный	RL	0,99	0,99	Исходный	RL	0,99	0,99	Исходный	RL	0,99	0,99
После заражения Ascaris	RL	6,66	6,62	После заражения Ascaris	RL	6,66	6,62	После заражения Ascaris	RL	6,66	6,62
	%	573%	569%		%	573%	569%		%	573%	569%
1 ч	RL	4,51	4,40	1 ч	RL	4,51	4,40	1 ч	RL	4,51	4,40
	%	356%	344%		%	356%	344%		%	356%	344%
2 ч	RL	2,53	2,57	2 ч	RL	2,53	2,57	2 ч	RL	2,53	2,57
	%	156%	160%		%	156%	160%		%	156%	160%
3 ч	RL	1,55	1,53	3 ч	RL	1,55	1,53	3 ч	RL	1,55	1,53
	%	57%	55%		%	57%	55%		%	57%	55%
4 ч	RL	1,06	1,21	4 ч	RL	1,06	1,21	4 ч	RL	1,06	1,21
	%	7%	22%		%	7%	22%		%	7%	22%
5 ч	RL	1,52	1,66	5 ч	RL	1,52	1,66	5 ч	RL	1,52	1,66
	%	54%	68%		%	54%	68%		%	54%	68%
6 ч	RL	2,13	2,09	6 ч	RL	2,13	2,09	6 ч	RL	2,13	2,09
	%	115%	111%		%	115%	111%		%	115%	111%
6,5 ч	RL	2,26	2,21	6,5 ч	RL	2,26	2,21	6,5 ч	RL	2,26	2,21
	%	128%	123%		%	128%	123%		%	128%	123%
7 ч	RL	2,32	2,26	7 ч	RL	2,32	2,26	7 ч	RL	2,32	2,26
	%	134%	128%		%	134%	128%		%	134%	128%
7,5 ч	RL	2,12	2,16	7,5 ч	RL	2,12	2,16	7,5 ч	RL	2,12	2,16
	%	114%	118%		%	114%	118%		%	114%	118%
8 ч	RL	2,08	2,03	8 ч	RL	2,08	2,03	8 ч	RL	2,08	2,03

Момент времени		Контроль (без обработки)					Опыт с применением лекарственного средства: День 22				
		№ животного			Среднее значение						
		2489	2497			2489	2497			2489	2497
		%	110%	105%		%	110%	105%		%	110%

Таблица 30. Результаты изучения механических свойств дыхательных путей при применении дозы 0,25 мг/кг

Момент времени		Контроль (без обработки)				Опыт с применением лекарственного средства: День 22					
		№ животного		Исходный	Среднее значение		Исходный		После заражения Ascaris		
		2457	2517		2457	2517	2457	2517	2457	2517	
Исходный	RL	1,00	1,01	Исходный	RL	1,00	1,01	Исходный	RL	1,00	1,01
После заражения Ascaris	RL	6,63	7,29	После заражения Ascaris	RL	6,63	7,29	После заражения Ascaris	RL	6,63	7,29
	%	563%	622%		%	563%	622%		%	563%	622%
1 ч	RL	4,15	4,26	1 ч	RL	4,15	4,26	1 ч	RL	4,15	4,26
	%	315%	322%		%	315%	322%		%	315%	322%
2 ч	RL	2,73	2,47	2 ч	RL	2,73	2,47	2 ч	RL	2,73	2,47
	%	173%	145%		%	173%	145%		%	173%	145%
3 ч	RL	1,54	1,37	3 ч	RL	1,54	1,37	3 ч	RL	1,54	1,37
	%	54%	36%		%	54%	36%		%	54%	36%
4 ч	RL	1,17	1,08	4 ч	RL	1,17	1,08	4 ч	RL	1,17	1,08
	%	17%	7%		%	17%	7%		%	17%	7%
5 ч	RL	1,69	1,61	5 ч	RL	1,69	1,61	5 ч	RL	1,69	1,61
	%	69%	59%		%	69%	59%		%	69%	59%
6 ч	RL	2,04	2,14	6 ч	RL	2,04	2,14	6 ч	RL	2,04	2,14
	%	104%	112%		%	104%	112%		%	104%	112%
6,5 ч	RL	2,18	2,36	6,5 ч	RL	2,18	2,36	6,5 ч	RL	2,18	2,36
	%	118%	134%		%	118%	134%		%	118%	134%
7 ч	RL	2,12	2,52	7 ч	RL	2,12	2,52	7 ч	RL	2,12	2,52
	%	112%	150%		%	112%	150%		%	112%	150%
7,5 ч	RL	2,17	2,35	7,5 ч	RL	2,17	2,35	7,5 ч	RL	2,17	2,35
	%	117%	133%		%	117%	133%		%	117%	133%
8 ч	RL	2,18	2,30	8 ч	RL	2,18	2,30	8 ч	RL	2,18	2,30

Момент времени		Контроль (без обработки)				Опыт с применением лекарственного средства: День 22					
		№ животного			Среднее значение						
		2457	2517			2457	2517			2457	2517
		%	118%	128%		%	118%	128%		%	118%

Таблица 31: Результаты оценки АНР при применении дозы 0,5 мг/кг

№ овцы	ВУ карбохола для получения РС ⁴⁰⁰	
	Контрольный опыт	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24ч после заражения Ascaris
2489	24	13
2497	31	13
2520	26	13
	Опыт с применением лекарственного средства: День 22	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24ч после заражения Ascaris
2489	26	25
2497	26	24
2520	27	25

Таблица 32: Результаты оценки АНР при применении дозы 0,25 мг/кг

№ овцы	ВУ карбохола для получения РС ⁴⁰⁰	
	Контрольный опыт	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24ч после заражения Ascaris
2457	10	6
2517	28	13
2539	13	6
	Опыт с применением лекарственного средства: День 22	
	За 24 ч до заражения ascaris	Через 24ч после заражения Ascaris
2457	13	11
2517	26	25
2539	14	13

- 5 Как продемонстрировано в таблице 29, обработка АС000482 в дозе 0,5 мг/кг приводила к минимальному ослаблению АR, но к значительному ослаблению LR после контрольного заражения в день 22. Например, у необработанных овец обнаружено повышение среднего значения LR на 125% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем, в то
- 10 время как у овец, обработанных АС000482, в день 22 после контрольного заражения обнаружено более слабое повышение LR на 69% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, через 24 ч после

контрольного заражения аскаридами в день 22 у всех обработанных АС000482 овец не выявлено признаков гиперреактивности дыхательных путей, вызываемой аскаридами, о чем свидетельствует сходное количество вдыхаемых единиц карбахола, необходимых для получения РС₄₀₀. В противоположность этому, в контрольном опыте без обработки АС000482, овцам требовалось примерно вдвое меньшее количество вдыхаемых единиц карбахола для получения значения РС₄₀₀ после контрольного заражения аскаридами, что указывает на гиперреактивность дыхательных путей.

Как продемонстрировано в таблице 30, обработка АС000482 в дозе 0,25 мг/кг приводила к минимальному ослаблению АR, но к значительному ослаблению LR после контрольного заражения в день 22. Например, у необработанных овец обнаружено повышение среднего значения LR на 122% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем, в то время как у овец, обработанных АС000482, в день 22 после контрольного заражения обнаружено более слабое повышение LR на 83% при оценке на основе R_L через 6,5 ч по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, через 24 ч после контрольного заражения аскаридами в день 22 у всех обработанных АС000482 овец не выявлено признаков гиперреактивности дыхательных путей, вызываемой аскаридами, о чем свидетельствует сходное количество вдыхаемых единиц карбахола, необходимых для получения РС₄₀₀. В противоположность этому, в контрольном опыте без обработки АС000482 овцам требовалось примерно вдвое меньшее количество вдыхаемых единиц карбахола, для получения значения РС₄₀₀ после контрольного заражения аскаридами, что указывает на гиперреактивность дыхательных путей.

В целом, результаты продемонстрировали зависимое от дозы воздействие обработки АС000482 на механические свойства дыхательных путей после контрольного заражения аскаридами. Результаты продемонстрировали, что даже самая низкая доза АС000482 все еще оказывала влияние на реакцию поздней фазы, достаточно существенное для блокады гиперреактивности дыхательных путей через 24 ч после контрольного заражения.

Пример 13. Аэрозольное введение агентов для РНКi MUC5AC овцам

Применяли овечью модель воспаления дыхательных путей при аллергической астме, описанную выше в примере 10. Шести (6) чувствительным

к аскаридам овцам с ранее установленными ответами на контрольное заражение *Ascaris suum*, вводили в дни 1, 8 и 15 либо депонируемую в легких дозу АС000480, составляющую 1,0 мг/кг, либо депонируемую в легких дозу 1,0 мг/кг применяемого в качестве отрицательного контроля конъюгата siРНК, который
5 включал такой же направляющий лиганд, но не обладал способностью загружаться в комплекс RISC и поэтому не обладал способностью вызывать опосредованный РНК-интерференцией сайленсинг гена. В день 21 оценивали АНР путем определения кумулятивной концентрации карбахола (в виде вдыхаемых единиц, ВU), которая повышала R_L до 400% по сравнению со
10 значением после 1-кратного введения ЗФР (PC_{400}). В день 22 овец подвергали контрольному заражению экстрактом *Ascaris suum* и осуществляли мониторинг R_L в течение 8 ч после контрольного заражения. В день 23, вновь оценивали АНР таким же образом, что и в день 21. У овец, которым вводили АС000480, обнаружено ослабление индуцированной аллергеном реакции поздней фазы и
15 гиперреактивности дыхательных путей в зависимости от дозы, в то время как аналогичное воздействие применяемого в качестве отрицательного контроля конъюгата не ослабляло индуцированные аллергеном изменения механических свойств дыхательных путей.

Другие варианты осуществления изобретения

20 Следует понимать, что, хотя изобретение было описано в сочетании с его подробным описанием, приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, который определен прилагаемой формулой изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации подпадают под объем представленной ниже формулы изобретения.

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. РНКi-агент для ингибирования экспрессии гена муцина 5АС,
содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит по меньшей мере 17
5 смежных нуклеотидов, отличающихся 0 или 1 нуклеотидом от любой из
последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3; и смысловую
цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере
частично комплементарна антисмысловой цепи.
- 10 2. РНКi-агент по п. 1, в котором антисмысловая цепь содержит нуклеотиды
2-18 любой из последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 3.
3. РНКi-агент по п. 1 или п. 2, в котором смысловая цепь содержит
нуклеотидную последовательность, состоящую по меньшей мере из 17 смежных
15 нуклеотидов, отличающихся 0 или 1 нуклеотидом от любой из
последовательностей, представленных в таблице 2 или таблице 4; и в котором
смысловая цепь имеет область, комплементарную по меньшей мере на 85%
области, охватывающей 17 смежных нуклеотидов, антисмысловой цепи.
- 20 4. РНКi-агент по одному из п.п. 1-3, в котором по меньшей мере один
нуклеотид РНКi-агента представляет собой модифицированный нуклеотид или
включает модифицированную межнуклеозидную связь.
5. РНКi-агент по одному из п.п. 1-4, в котором все или практически все
25 нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.
6. РНКi-агент по одному из п.п. 4-5, в котором модифицированный
нуклеотид выбран из группы, состоящей из: 2'-О-метилнуклеотида, 2'-
фторнуклеотида, 2'-дезоксинуклеотида, 2',3'-секо-нуклеотидного миметика,
30 замкнутого нуклеотида, 2'-F-арабинонуклеотида, 2'-метоксиэтилнуклеотида,
абазического нуклеотида, рибитола, инвертированного нуклеотида,
инвертированного 2'-О-метилнуклеотида, инвертированного 2'-
дезоксинуклеотида, модифицированного 2'-аминогруппой нуклеотида,

модифицированного 2'-алкилом нуклеотида, морфолинонуклеотида, содержащего винилфосфонат нуклеотида, содержащего циклопропилфосфонат нуклеотида и 3'-О-метилнуклеотида.

5 7. РНКi-агент по п. 5, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные 2'-О-метилом нуклеотиды, 2'-фторнуклеотиды или их комбинации.

10 8. РНКi-агент по одному из п.п. 1-7, в котором антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей антисмысловой цепи, представленных в таблице 3 или таблице 11.

15 9. РНКi-агент по одному из п.п. 1-8, в котором смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей смысловой цепи, представленных в таблице 4 или таблице 11.

20 10. РНКi-агент по п. 1, в котором антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей антисмысловой цепи, представленных в таблице 3 или таблице 11, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из модифицированных последовательностей смысловой цепи, представленных в таблице 4 или таблице 11.

25 11. РНКi-агент по одному из п.п. 1-10, в котором смысловая цепь содержит от 18 до 30 нуклеотидов, и антисмысловая цепь содержит от 18 до 30 нуклеотидов.

30 12. РНКi-агент по п. 11, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит от 18 до 27 нуклеотидов.

13. РНКi-агент по п. 12, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит от 18 до 24 нуклеотидов.

5 14. РНКi-агент по п. 13, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая содержит 21 нуклеотид.

15. РНКi-агент по п. 14, где РНКi-агент имеет два тупых конца.

10 16. РНКi-агент по одному из п.п. 1-15, в котором смысловая цепь содержит один или два концевых кэпа.

17. РНКi-агент по одному из п.п. 1-16, в котором смысловая цепь содержит один или два инвертированных абазических остатка.

15 18. РНКi-агент по п. 1, где РНКi-агент содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, которые образуют дуплекс, имеющий структуру любого из дуплексов, представленных в таблице 8А, таблице 8Б, таблице 8В, таблице 9, таблице 10А или таблице 10Б.

20 19. РНКi-агент по п. 18, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

25 20. РНКi-агент по п. 1, в котором антисмысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) или

UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83).

21. РНКi-агент по п. 1, в котором антисмысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

5 UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) или
UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535).

22. РНКi-агент по п. 1, в котором смысловая цепь состоит, практически состоит из или содержит нуклеотидную последовательность, которая отличается 10 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568) или
UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572).

15 23. РНКi-агент по п. 20, 21 или 22, в котором все или практически все нуклеотиды представляют собой модифицированные нуклеотиды.

24. РНКi-агент по п. 1, в котором антисмысловая цепь содержит, состоит или практически состоит из модифицированной нуклеотидной 20 последовательности, которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);
usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);
usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) или
25 cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь; и в котором все или практически все нуклеотиды смысловой цепи 30 представляют собой модифицированные нуклеотиды.

25. РНКi-агент по п. 1, в котором смысловая цепь содержит, состоит или практически состоит из модифицированной нуклеотидной последовательности,

которая отличается 0 или 1 нуклеотидом от одной из следующих нуклеотидных последовательностей (5' → 3'):

gscugauUfuGfcCfugaacaaga (SEQ ID NO:1265) или

gscugauUfuGfcCfugaacaaga (SEQ ID NO:1315);

5 в которых а, с, g и u обозначают 2'-О-метил-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; Af, Cf, Gf и Uf обозначают 2'-фтор-аденозин, -цитидин, -гуанозин и -уридин соответственно; и s обозначает фосфоротиоатную связь; и в котором все или практически все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

10 26. РНКi-агент по одному из п.п. 20-25, в котором смысловая цепь дополнительно включает инвертированные абазические остатки на 3'-конце нуклеотидной последовательности, на 5'-конце нуклеотидной последовательности или на обоих концах.

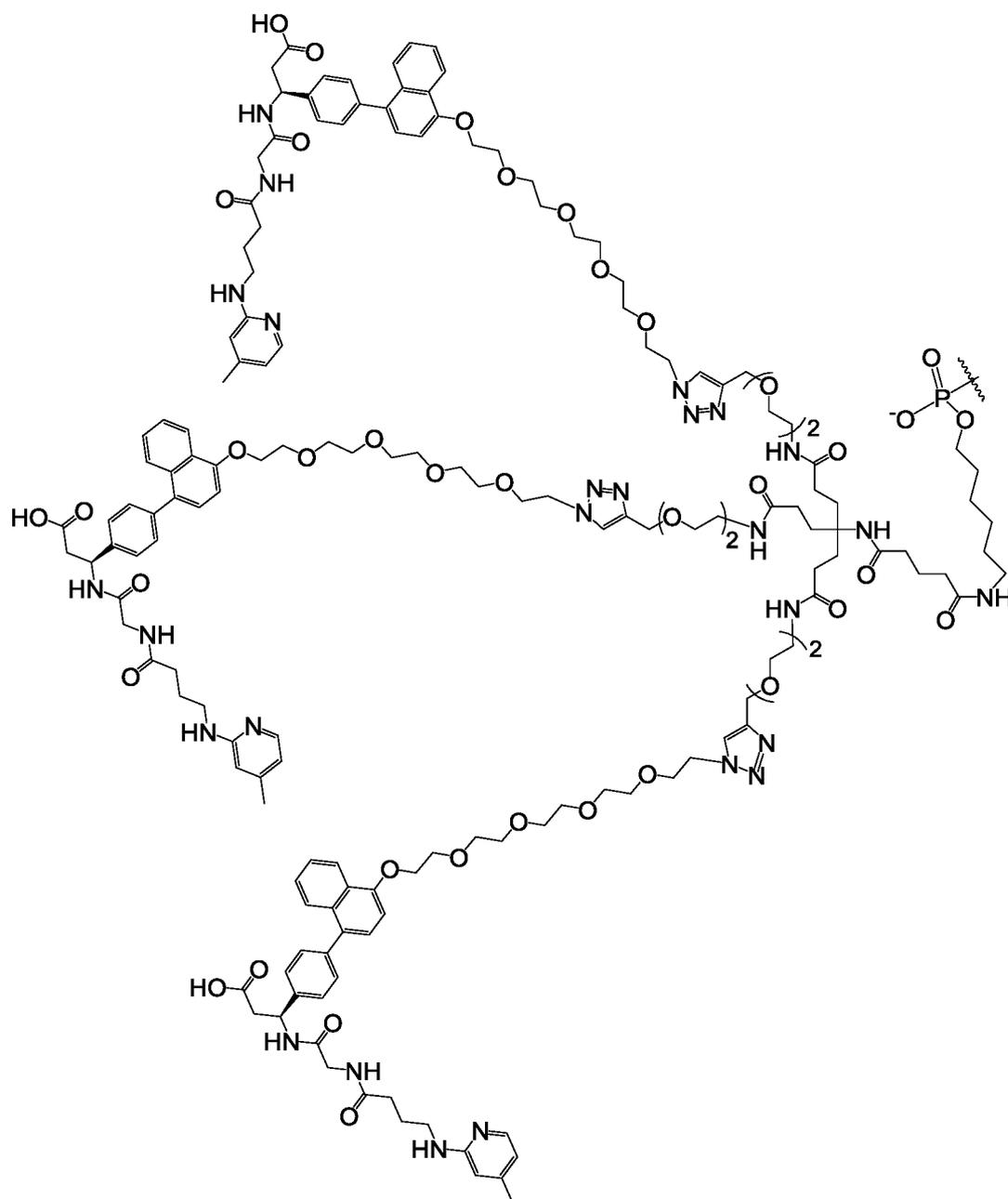
15 27. РНКi-агент по одному из п.п. 1-26, где РНКi-агент сцеплен с направляющим лигандом.

20 28. РНКi-агент по п. 27, в котором направляющий лиганд обладает аффинностью к клеточному рецептору, который экспрессируется на эпителиальной клетке.

25 29. РНКi-агент по п. 28, в котором направляющий лиганд содержит направляющий лиганд интегрин.

30. РНКi-агент по п. 29, в котором направляющий лиганд интегрин представляет собой направляющий лиганд интегрин $\alpha v \beta 6$.

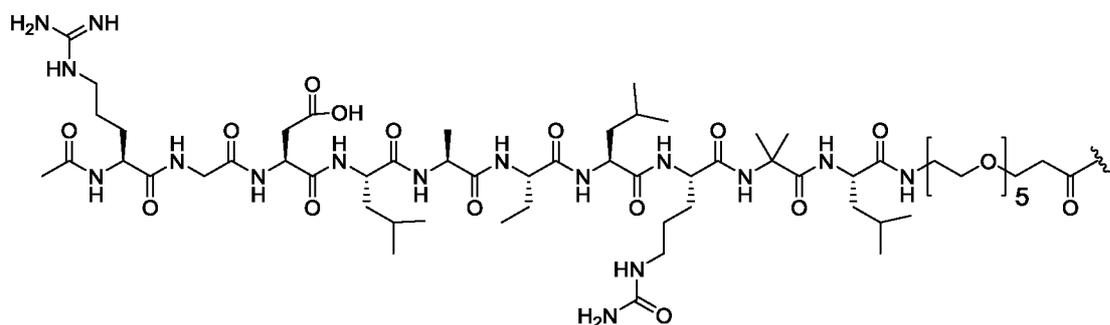
32. РНКi-агент по одному из п.п. 27-30, где РНКi-агент конъюгирован с направляющим лигандом, который имеет следующую структуру:



или его

- 5 фармацевтически приемлемую соль, где  обозначает точку присоединения к РНКi-агенту.

33. РНКi-агент по одному из п.п. 27-30, в котором направляющий лиганд имеет следующую структуру:



или

его фармацевтически приемлемую соль, где --- обозначает точку присоединения к РНКi-агенту.

34. РНКi-агент по одному из п.п. 27-33, в котором направляющий лиганд конъюгирован со смысловой цепью.

35. РНКi-агент по п. 34, в котором направляющий лиганд конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи.

36. Композиция, содержащая РНКi-агент по одному из п.п. 1-35, где композиция содержит дополнительно фармацевтически приемлемый эксципиент.

37. Композиция по п. 36, содержащая дополнительно второй РНКi-агент, который обладает способностью ингибировать экспрессию гена муцина 5АС.

38. Композиция по одному из п.п. 36-37, содержащая также одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

39. Композиция по одному из п.п. 36-38, где композиция приготовлена для введения путем ингаляции.

40. Композиция по п. 39, где композицию доставляют с помощью дозированного ингалятора, струйного небулайзера, небулайзера с вибрирующей сеткой или ингалятора с мягким туманом.

41. Композиция по одному из п.п. 36-40, в которой РНКi-агент представляет собой натриевую соль.

5 42. Композиция по одному из п.п. 36-41, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой воду для инъекций.

10 43. Композиция по одному из п.п. 36-42, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой изотонический физиологический раствор.

44. Способ ингибирования экспрессии гена MUC5AC в клетке, где способ включает интродукцию в клетку в эффективном количестве РНКi-агента по одному из п.п. 1-35 или композиции по одному из п.п. 36-43.

15 45. Способ по п. 44, в котором клетка находится в организме субъекта.

46. Способ по п. 45, в котором субъект представляет собой человека.

20 47. Способ по одному из п.п. 44-46, в котором после введения РНКi-агента экспрессия гена муцина 5AC ингибируется по меньшей мере примерно на 30%.

25 48. Способ лечения одного или нескольких симптомов или заболеваний, связанных с уровнем белка MUC5AC, где способ включает введение человеку, который нуждается в этом, в терапевтически эффективном количестве композиции по одному из п.п. 36-43.

49. Способ по п. 48, в котором заболевание представляет собой мукообструктивное заболевание легких.

30 50. Способ по п. 49, в котором мукообструктивное заболевание легких представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы), муковисцидоз (CF), бронхоэктаз (NCFB) или хроническую обструктивную болезнь легких (COPD).

51. Способ по п. 50, в котором заболевание представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы).

52. Способ по п. 48, в котором заболевание представляет собой рак.

5

53. Способ по п. 52, в котором рак представляет собой аденокарциному легких, рак поджелудочной железы, карциному слюнных желез, рак молочной железы, холангиокарциному или рак яичников.

10 54. Способ по одному из п.п. 44-53, в котором РНКi-агент вводят в депонируемой в легких дозе (PDD), составляющей от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5,0 мг/кг веса тела субъекта.

15 55. Способ по одному из п.п. 44-53, в котором РНКi-агент вводят в депонируемой в легких дозе (PDD), составляющей от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг веса тела субъекта.

20 56. Способ по одному из п.п. 44-53, в котором РНКi-агент вводят в доставляемой вдыхаемой дозе (RDD), составляющей от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5,0 мг /кг веса тела субъекта.

25 57. Способ по одному из п.п. 44-53, в котором РНКi-агент вводят в доставляемой вдыхаемой дозе (RDD), составляющей от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2,0 мг /кг веса тела субъекта.

58. Способ по одному из п.п. 44-57, в котором РНКi-агент вводят в виде двух или большего количества доз.

30 59. Применение РНКi-агента по одному из п.п. 1-35 для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично уровнями белка муцина 5АС.

60. Применение композиции по одному из п.п. 36-43 для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично экспрессией гена муцина 5АС.

5 61. Применение композиции по одному из п.п. 36-43 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, нарушения или симптома, опосредованного по меньшей мере частично экспрессией гена муцина 5АС.

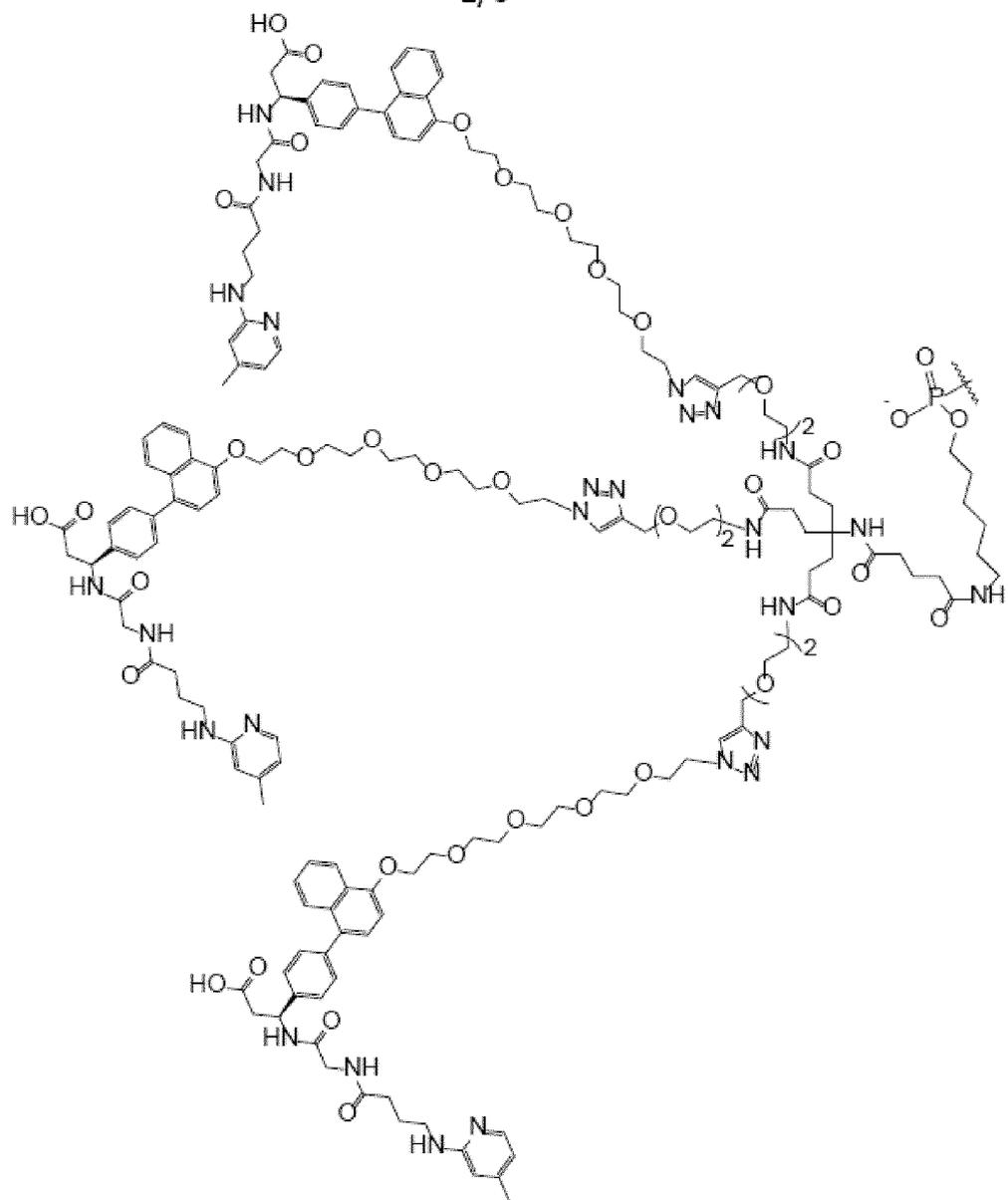
10 62. Применение по одному из п.п. 59-61, в котором заболевание представляет собой астму (включая тяжелую форму астмы).

15 63. Способ создания РНКi-агента по одному из п.п. 1-35, включающий ренатурацию смысловой цепи и антисмысловой цепи с получением двухцепочечной молекулы рибонуклеиновой кислоты.

64. Способ по п. 63, в котором смысловая цепь содержит направляющий лиганд.

20 65. Способ по п. 64, включающий конъюгацию направляющего лиганда со смысловой цепью.

1/6



Фиг. 1

AC000437

Смысловая цепь (5' → 3') (CS000528)

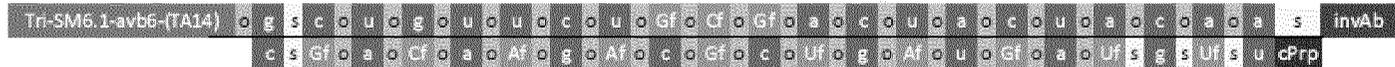


Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM11272-AS)

Фиг. 3А

AC000480

Смысловая цепь (5' → 3') (CS000578)

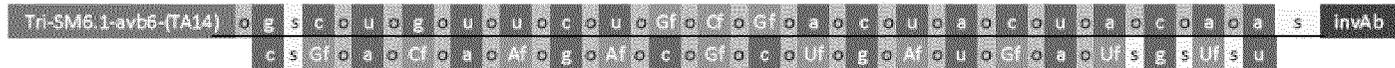


Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM11401-AS)

Фиг. 3Б

AC000482

Смысловая цепь (5' → 3') (CS000578)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM10595-AS)

Фиг. 3В

AC001305

Смысловая цепь (5' → 3') (CS001644)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM12165-AS)

Фиг. 3Г

AC001306

Смысловая цепь (5' → 3') (CS001644)

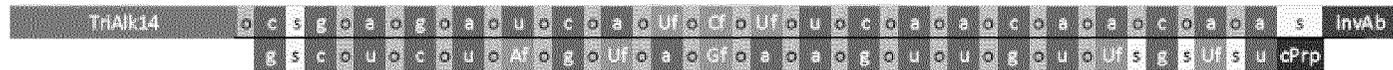


Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM12612-AS)

Фиг. 3Д

AD08089

Смысловая цепь (5' → 3') (AM11270-SS)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM11272-AS)

Фиг. 3Е

AD08174

Смысловая цепь (5' → 3') (AM11400-SS)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM11401-AS)

Фиг. 3Ж

AD08173

Смысловая цепь (5' → 3') (AM11400-SS)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM10595-AS)

Фиг. 3З

AD09240

Смысловая цепь (5' → 3') (AM13074-SS)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM12165-AS)

Фиг. 3И

AD09241

Смысловая цепь (5' → 3') (AM13074-SS)



Антисмысловая цепь (3' ← 5') (AM12612-AS)

Фиг. 3К