

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393477 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.16

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.08

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 48/00 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
C07K 14/79 (2006.01)  
C12N 15/113 (2010.01)

(54) НАЦЕЛЕННЫЕ НА МЫШЦЫ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ

(31) 63/220,000; 63/316,905

(32) 2021.07.09; 2022.03.04

(33) US

(86) PCT/US2022/073536

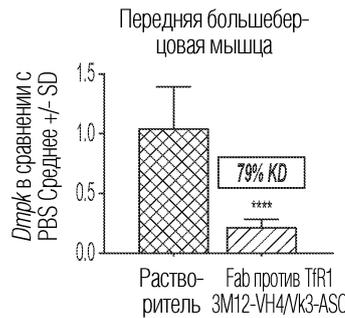
(87) WO 2023/283620 2023.01.12

(71) Заявитель:  
ДАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Занотти Стефано, Пикарьелло  
Тайлер, Уиден Тимоти, Дежарден  
Коди А., Субраманиян Ромеш Р.,  
Катанани Мохаммед Т., Куинн  
Брендан, Наджим Джон (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к олигонуклеотидам (например, антисмысловым олигонуклеотидам, таким как гэдмеры), предназначенным для направленного воздействия на РНК DMPK, и направляющим комплексам для доставки олигонуклеотидов в клетки (например, мышечные клетки), а также к их применениям, в частности к применениям, связанным с лечением заболевания. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство специфично связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности мышечных клеток. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка ингибирует экспрессию или активность DMPK.



A1

202393477

202393477

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580212EA/55

### НАЦЕЛЕННЫЕ НА МЫШЦЫ КОМПЛЕКСЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с §119(e) статьи 35 Кодекса США по дате подачи предварительной заявки на патент США 63/220000 под названием "MUSCLE TARGETING COMPLEXES AND USES THEREOF FOR TREATING MYOTONIC DYSTROPHY", поданной 9 июля 2021 года, и предварительной заявки на патент США 63/316905 под названием "MUSCLE TARGETING COMPLEXES AND USES THEREOF FOR TREATING MYOTONIC DYSTROPHY", поданной 4 марта 2022 года; содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством отсылки во всей своей полноте.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящая заявка относится к олигонуклеотидам, сконструированным для направленного взаимодействия с молекулами РНК DMPK, и направляющим комплексам для доставки таких олигонуклеотидов в клетки (например, мышечные клетки), а также к их применениям, в частности применениям, которые связаны с лечением заболевания.

#### ССЫЛКА НА ЭЛЕКТРОННЫЙ СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0003] Содержание электронного списка последовательностей (D082470054WO00-SEQ-COV.xml; Размер: 574699 байтов; Дата создания: 7 июля 2022 года) включено в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Миотоническая дистрофия (МД) является доминантно наследуемым генетическим заболеванием, которое характеризуется миотонией, потерей или дегенерацией мышечной ткани, снижением мышечной функции, инсулинорезистентностью, аритмией сердца, гладкомышечной дисфункцией и неврологическими патологиями. МД является наиболее распространенной формой приобретенной миодистрофии с частотой случаев во всем мире приблизительно 1 на 8000 в общей популяции. Было описано два типа заболевания, миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) и миотоническая дистрофия 2-го типа (МД2). МД1, более распространенная форма заболевания, возникает в результате экспансии тринуклеотидного повтора CTG в 3'-некодирующей области DMPK на хромосоме 19; МД2 возникает в результате экспансии тетрануклеотидного повтора CCTG в первом интроне ZNF9 на хромосоме 3. У пациентов с МД1 экспансия тринуклеотидного повтора CTG, которая может включать в общей сложности от больше чем приблизительно 50 до приблизительно 3000 или больше повторов, приводит в образованию токсичных повторов РНК, способных образовывать шпилечные структуры, которые связывают важные внутриклеточные белки, например, Muscleblind-подобные белки, с высокой аффинностью, что приводит к секвестрации белка и фенотипам с потерей функции, которые характерны для заболевания. Кроме

поддерживающей терапии и лечения, направленного на симптомы заболевания, в настоящее время не доступно никаких эффективных терапевтических средств для МД1.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, сконструированным для таргетинга РНК DMPK. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотидам, комплементарным РНК DMPK, которые могут использоваться для снижения уровней токсичного DMPK с экспансией ассоциированных с заболеванием повторов, например, у лица, имеющего или подозреваемого на наличие миотонической дистрофии. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления опосредованной РНКазой N деградации РНК-мишени DMPK. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления опосредованной РНКазой N деградации РНК-мишени DMPK, находящейся в ядре клеток, например, мышечных клеток (например, мышечных трубочек) или клеток нервной системы (например, клеток центральной нервной системы (ЦНС)). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали требуемыми показателями биодоступности и/или стабильности в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали требуемыми показателями аффинности связывания. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали требуемыми профилями токсичности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали свойствами низкой активации комплемента и/или индукции цитокинов.

[0006] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предложенные в настоящем описании, сконструированы для облегчения конъюгирования с другими молекулами, например, направляющими средствами, например, нацеленными на мышцы средствами. Таким образом, в некоторых аспектах настоящего изобретения предложены комплексы, которые направлены взаимодействуют с определенными типами клеток для доставки олигонуклеотидов в эти клетки. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены комплексы, которые направлены взаимодействуют с мышечными клетками для доставки олигонуклеотидов в эти клетки. В некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем описании, особенно подходят для доставки молекулярных нагрузок, которые ингибируют экспрессию или активность аллеля DMPK, включающего экспансию повтора, ассоциированного с заболеванием, например, у лица, имеющего или подозреваемого на наличие миотонической дистрофии. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем описании, включают нацеленные на мышцы средства (например, нацеленные на мышцы антитела), которые специфично связываются с рецепторами на поверхности мышечных клеток, для доставки молекулярных нагрузок в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления комплексы захватываются клетками посредством рецептор-опосредованной интернализации, после которой молекулярная нагрузка может

высвобождаются с выполнением функции внутри клеток. Например, комплексы, сконструированные для доставки олигонуклеотидов, могут высвободить олигонуклеотиды, в результате чего олигонуклеотиды могут ингибировать экспрессию мутантного DMPK в мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды высвобождаются из комплексов в результате расщепления в эндосомах ковалентных линкеров, соединяющих олигонуклеотиды и нацеленные на мышцы средства. Следует понимать, что олигонуклеотиды и/или комплексы, предложенные в настоящем описании, могут использоваться во множестве типов тканей и клеток, например, в мышечных тканях (например, мышечных клетках) и центральной нервной системе (например, клетках ЦНС, таких как нейроны).

[0007] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены олигонуклеотиды, которые направленно взаимодействуют с РНК DMPK.

[0008] Согласно некоторым аспектам предложены комплексы, включающие антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для снижения экспрессии или активности DMPK, где антитело против TfR1 включает определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3), определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2), определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) любого из антител против TfR1, перечисленных в Таблицах 2-7,

и где олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где:

X включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-15 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо представляет собой 5-метил-цитозин; и

Z включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом; и

где олигонуклеотид включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами любой из SEQ ID NO: 205, 214, 222, 217, 211, 215, 220, 225, 160-204, 206-210, 212, 213, 216, 218, 219, 221, 223, 224 и 226-230.

[0009] В некоторых вариантах осуществления X включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-10 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидом, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо представляет собой 5-метил-цитозин; и

Z включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом.

[00010] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 включает переменную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 76, и/или переменную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 75,

где, необязательно, антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[00011] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 представляет собой Fab, где Fab включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 101, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 90,

где, необязательно, Fab включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

[00012] В некоторых вариантах осуществления антитело и олигонуклеотид ковалентно связаны через расщепляемый линкер, где расщепляемый линкер необязательно включает последовательность Валина-цитруллина.

[00013] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину 15-25 нуклеозидов, где, необязательно, олигонуклеотид имеет длину 15-20 нуклеозидов.

[00014] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 276, 348, 354, 350, 345, 286, 352, 357, 231-275, 277-285, 287-344, 346, 347, 349, 351, 353, 355, 356 и 358-362, где каждое основание тимин (T) может быть независимо и необязательно заменено основанием урацил (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

[00015] В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом, и/или каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом, где, необязательно, каждый 2'-модифицированный нуклеозид независимо является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом.

[00016] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3':

X	Y	Z
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEEEE,
EEE	(D) <sub>10</sub>	EEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EE,
LLL	(D) <sub>10</sub>	LLL,
EELL	(D) <sub>8</sub>	LLEE,
LLEE	(D) <sub>8</sub>	EELL или

LLEEE

(D)<sub>10</sub>

EEELL,

где "E" является 2'-МОЕ-модифицированным рибонуклеозидом; "L" представляет собой ЗНК; "D" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; и "10" или "8" является количеством этих 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y.

[00017] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает одну или больше фосфотиоатных межнуклеозидных связей.

[00018] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в олигонуклеотиде является фосфотиоатной межнуклеозидной связью.

[00019] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает одну или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, где, необязательно, одна или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей присутствуют в X и/или Z.

[00020] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),

oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),

oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
 oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
 oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),  
 oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
 oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
 oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
 oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
 oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),  
 oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),  
 oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340), и

oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[00021] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой в ее 5'-концах и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 317),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID  
 NO: 318),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID  
 NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 320),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC  
 (SEQ ID NO: 254),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID  
 NO: 255),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 256),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 324),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 325),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 326),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 327),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 328),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 329),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 330),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 331),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 332),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 333),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oA*oG*oC*oG*oU*dC*dA*dC*dC*dT*xdC*dG*dG*dC*dC*oU*oC*oA*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 334),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oG*oU*oA*oG*dT*dT*dG*dA*dC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*oG*oU*oU}$  (SEQ ID NO: 335),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oG*oG*oC*oC*xdC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*dG*oG*oA*oC*oU*oG}$  (SEQ ID NO: 336),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU*oU*oG*oC*oC*dC*dA*dT*dC*dC*dA*xdC*dG*dT*dC*oA*oG*oG*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 337),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oG*oA*oC*oG*dG*dC*dC*xdC*dG*dG*dC*dT*dT*dG*oC*oU*oG*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 338),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU*oG*oG*oA*oA*dC*dA*xdC*dG*dG*dA*xdC*dG*dG*dC*oC*oC*oG*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 339),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oA*oU*oC*oC*dA*dA*dA*dA*xdC*dG*dT*dG*dG*dA*oU*oU*oG*oG*oG}$  (SEQ ID NO: 340), и  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oC*oA*oU*oC*dC*dA*dA*dA*dA*xdC*dG*dT*dG*dG*oA*oU*oU*oG*oG}$  (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'- $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$  и олигонуклеотидом.

[00022] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

$+G*x+C*oA*xoC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xoC*oA*+A*+G$  (SEQ ID NO: 276),  
 $+A*x+C*xoC*oA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xoC*oU*x+C*+U$  (SEQ ID NO: 348),  
 $x+C*x+C*xoC*oG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*oG*oA*x+C*+U$  (SEQ ID NO: 354),  
 $+G*+U*oA*oG*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xoC*oG*+A*+A$  (SEQ ID NO: 350),  
 $x+C*+A*oU*oG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xoC*oG*x+C*x+C$  (SEQ ID NO: 345),  
 $xoC*xoC*+A*+A*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*+A*+G*xoC*oA$  (SEQ ID NO: 286),  
 $xoC*oU*+U*x+C*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*x+C*+A*oU*xoC$  (SEQ ID NO: 352),  
 $x+C*+G*oU*xoC*dA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xoC*oU*x+C*+A$  (SEQ ID NO: 357),  
 $x+C*+A*xoC*oG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*oA*oA*+G*x+C$  (SEQ ID NO: 275),  
 $xoC*oA*x+C*+G*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*+A*+A*oG*xoC$  (SEQ ID NO: 275),  
 $oG*xoC*+A*x+C*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*x+C*+A*oA*oG$  (SEQ ID NO: 276),  
 $+A*x+C*oG*oU*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*oA*oG*x+C*+A$  (SEQ ID NO: 342),

oA\*xoC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 342),  
 x+C\*+A\*oA\*oA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oG\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 278),  
 +A\*x+C\*oU\*oU\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oU\*xoC\*+A\*+U (SEQ ID NO: 343),  
 +U\*+A\*oG\*oU\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*oG\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 344),  
 +G\*x+C\*xoC\*xoC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*xdC\*dA\*oG\*oG\*+A\*x+C (SEQ ID NO: 281),  
 +G\*+U\*xoC\*oA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*dC\*oU\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 346),  
 x+C\*x+C\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*oG\*+U\*+U (SEQ ID NO: 347),  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 286),  
 x+C\*+A\*xoC\*oU\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*oU\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 349),  
 +G\*+G\*xoC\*xoC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*oA\*oG\*+G\*+A (SEQ ID NO: 289),  
 +A\*+A\*oA\*xoC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xoC\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 351),  
 x+C\*+U\*oU\*xoC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*xoC\*oA\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 352),  
 +A\*+G\*oU\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 353),  
 xoC\*oA\*+A\*+A\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+G\*x+C\*oA\*oG (SEQ ID NO: 278),  
 oA\*xoC\*+U\*+U\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*+U\*x+C\*oA\*oU (SEQ ID NO: 343),  
 oU\*oA\*+G\*+U\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*+G\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 344),  
 oG\*xoC\*x+C\*x+C\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*+G\*+G\*oA\*xoC (SEQ ID NO: 281),  
 xoC\*oA\*x+C\*+U\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*+U\*+U\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 349),  
 oG\*oU\*+A\*+G\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*x+C\*+G\*oA\*oA (SEQ ID NO: 350),  
 oG\*oG\*x+C\*x+C\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*+A\*+G\*oG\*oA (SEQ ID NO: 289),  
 oA\*oA\*+A\*x+C\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*x+C\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 351),  
 oA\*oG\*+U\*+U\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*+A\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 353),  
 xoC\*xoC\*x+C\*+G\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*+G\*+A\*xoC\*oU (SEQ ID NO: 354),  
 x+C\*x+C\*oA\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xoC\*xoC\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 355),  
 +A\*+U\*oG\*oA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xdC\*oG\*xoC\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 356),  
 +U\*x+C\*oA\*xoC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 358),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*oU\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 359),  
 x+C\*+A\*oG\*oG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 360),  
 x+C\*+A\*xoC\*xoC\*dA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xoC\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 361) и  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xdC\*oU\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-  
 дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный  
 рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет  
 собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет  
 собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*"

обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[00023] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с  
 аминогруппой на его 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+G*x+C*oA*xoC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xoC*oA*+A*+G$  (SEQ ID  
 NO: 276),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xOC}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 348),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{xOC}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{x+C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+U}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xOC}^*\text{oG}^*\text{+A}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xOC}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 345),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{xOC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+G}^*\text{xOC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{oU}^*\text{+U}^*\text{x+C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x+C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{xOC}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+G}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xOC}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 357),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{xOC}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{oA}^*\text{x+C}^*\text{+G}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{oG}^*\text{xOC}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG}^*\text{xOC}^*\text{+A}^*\text{x+C}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{x+C}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA}^*\text{xOC}^*\text{+G}^*\text{+U}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{+A}^*\text{+G}^*\text{xOC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{xOC}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*\text{+A}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U}^*\text{+A}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{x+C}^*\text{xOC}^*\text{xOC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{+A}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+U}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dC}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{+U}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{xOC}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+G}^*\text{xOC}^*\text{xOC}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{+G}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{xOC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+U}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*\text{+U}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{+G}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{+G}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA}^*\text{xOC}^*\text{+U}^*\text{+U}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{+U}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 343),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*+G*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xoC}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*x+C*+U*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*+U*+U*xoC*oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oU*+A*+G*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*x+C*+G*oA*oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oG*x+C*x+C*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*+A*+G*oG*oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oA*+A*x+C*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*x+C*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oG*+U*+U*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*+A*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*xoC*x+C*+G*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*+G*+A*xoC*oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oU*dG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xoC*xoC*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+U*oG*oA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xdC*oG*xoC*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*x+C*oA*xoC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xdC*dT*xoC*oA*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*xoC*oA*dG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 359),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oG*oG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 360),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*xoC*dA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xoC*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 361), and  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xdC*oU*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

[00024] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены способы снижения экспрессии DMPK в мышечной клетке. В некоторых вариантах осуществления способ включает контакт мышечной клетки с эффективным количеством комплекса, раскрытого в настоящем документе, что приводит к снижению экспрессии DMPK в мышечной клетке.

[00025] В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества РНК DMPK в мышечной клетке, где необязательно количество РНК DMPK снижено в ядре мышечной клетки, где необязательно РНК DMPK является мутантной мРНК DMPK.

[00026] В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества белка DMPK в мышечной клетке.

[00027] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены способы лечения миотонической дистрофии 1 типа (МД1). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса, раскрытого в настоящем документе.

[00028] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению РНК DMPK в мышечной клетке у субъекта по меньшей мере на 30%, где необязательно РНК DMPK представляет собой мРНК DMPK.

[00029] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению РНК DMPK в ядре мышечной клетки у субъекта, где необязательно РНК DMPK представляет собой мРНК DMPK.

[00030] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),  
oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),  
oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),  
oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),  
oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),  
oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),  
oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),  
oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),  
oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),  
oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),  
oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),  
oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),  
oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),  
oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),  
oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),  
oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),

oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
 oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
 oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),  
 oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
 oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
 oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
 oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
 oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),  
 oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),

oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и  
oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[00031] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с аминокислотной группой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA  
 (SEQ ID NO: 246),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 317),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID  
 NO: 318),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID  
 NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 320),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC  
 (SEQ ID NO: 254),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID  
 NO: 255),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 256),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 324),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 325),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 326),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 327),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 328),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 329),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 330),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 331),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 332),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{oC}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{oC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oC}$  (SEQ ID NO: 333),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oA}^*\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{oC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{oC}$  (SEQ ID NO: 334),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 335),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oC}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{oC}^*\text{oU}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 336),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oC}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oC}$  (SEQ ID NO: 337),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{oC}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dC}^*\text{dC}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{oC}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oC}$  (SEQ ID NO: 338),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dC}^*\text{oC}^*\text{oC}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oC}$  (SEQ ID NO: 339),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{oC}^*\text{oC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 340) и  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{oC}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'- $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$  и олигонуклеотидом.

[00032] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

$\text{+G}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{oA}^*\text{xoC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{+A}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 348),  
 $\text{x}^*\text{C}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{+G}^*\text{+U}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{+A}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{x}^*\text{C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{x}^*\text{C}$  (SEQ ID NO: 345),  
 $\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+G}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{+U}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{x}^*\text{C}^*\text{+G}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 357),  
 $\text{x}^*\text{C}^*\text{+A}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{x}^*\text{C}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{+G}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{oG}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 275),

oG\*xoC\*+A\*x+C\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*x+C\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 276),  
 +A\*x+C\*oG\*oU\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 342),  
 oA\*xoC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 342),  
 x+C\*+A\*oA\*oA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oG\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 278),  
 +A\*x+C\*oU\*oU\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oU\*xoC\*+A\*+U (SEQ ID NO: 343),  
 +U\*+A\*oG\*oU\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*oG\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 344),  
 +G\*x+C\*xoC\*xoC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*xdC\*dA\*oG\*oG\*+A\*x+C (SEQ ID NO: 281),  
 +G\*+U\*xoC\*oA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*dC\*oU\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 346),  
 x+C\*x+C\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*oG\*+U\*+U (SEQ ID NO: 347),  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 286),  
 x+C\*+A\*xoC\*oU\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*oU\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 349),  
 +G\*+G\*xoC\*xoC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*oA\*oG\*+G\*+A (SEQ ID NO: 289),  
 +A\*+A\*oA\*xoC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xoC\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 351),  
 x+C\*+U\*oU\*xoC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*xoC\*oA\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 352),  
 +A\*+G\*oU\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 353),  
 xoC\*oA\*+A\*+A\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+G\*x+C\*oA\*oG (SEQ ID NO: 278),  
 oA\*xoC\*+U\*+U\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*+U\*x+C\*oA\*oU (SEQ ID NO: 343),  
 oU\*oA\*+G\*+U\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*+G\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 344),  
 oG\*xoC\*x+C\*x+C\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*+G\*+G\*oA\*xoC (SEQ ID NO: 281),  
 xoC\*oA\*x+C\*+U\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*+U\*+U\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 349),  
 oG\*oU\*+A\*+G\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*x+C\*+G\*oA\*oA (SEQ ID NO: 350),  
 oG\*oG\*x+C\*x+C\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*+A\*+G\*oG\*oA (SEQ ID NO: 289),  
 oA\*oA\*+A\*x+C\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*x+C\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 351),  
 oA\*oG\*+U\*+U\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*+A\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 353),  
 xoC\*xoC\*x+C\*+G\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*+G\*+A\*xoC\*oU (SEQ ID NO: 354),  
 x+C\*x+C\*oA\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xoC\*xoC\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 355),  
 +A\*+U\*oG\*oA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xdC\*oG\*xoC\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 356),  
 +U\*x+C\*oA\*xoC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 358),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*oU\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 359),  
 x+C\*+A\*oG\*oG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 360),  
 x+C\*+A\*xoC\*xoC\*dA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xoC\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 361) и  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xdC\*oU\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[00033] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на его 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{xoC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 348),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{x+C}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+U}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{+A}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 345),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+G}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC}^*\text{oU}^*\text{+U}^*\text{x+C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x+C}^*\text{+A}^*\text{oU}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+G}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 357),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC}^*\text{oA}^*\text{x+C}^*\text{+G}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{oG}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{x+C}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{x+C}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA}^*\text{xoC}^*\text{+G}^*\text{+U}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{+A}^*\text{+G}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{x+C}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U}^*\text{+A}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{x+C}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{+A}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+U}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dC}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{+A}^*\text{+G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{+U}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+A}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{x+C}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G}^*\text{+G}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{+G}^*\text{+A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{+A}^*\text{oA}^*\text{xoC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C}^*\text{+U}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{+U}^*\text{x+C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A}^*\text{+G}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{+G}^*\text{+U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC}^*\text{oA}^*\text{+A}^*\text{+A}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{+G}^*\text{x+C}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 278),

$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oA}^*\text{xoC}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oU}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*+\text{G}^*+\text{A}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oG}^*\text{xoC}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dA}^*+\text{G}^*+\text{G}^*\text{oA}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-xoC}^*\text{oA}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{U}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oG}^*\text{oU}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{oA}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oG}^*\text{oG}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{oG}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oA}^*\text{oA}^*+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-oA}^*\text{oG}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*+\text{A}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-xoC}^*\text{xoC}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*+\text{G}^*+\text{A}^*\text{xoC}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*+\text{G}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-}+\text{A}^*+\text{U}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{oG}^*\text{xoC}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-}+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{xoC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*+\text{G}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-}+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{oU}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 359),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{oU}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 360),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{-x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфотиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'- $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6$ -и олигонуклеотидом.

[00034] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложены композиции, включающие олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления композиция включает олигонуклеотид, раскрытый в настоящем документе, в форме натриевой соли.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00035] На **ФИГ. 1А-1Н** показано, что конъюгаты, содержащие Fab против TfR1, конъюгированный с DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, доставляли олигонуклеотид в

различные мышечные ткани и снижали экспрессию мыши *Dmpk* в модели на мышцах, экспрессирующих человеческий Tfr1. DMPK-нацеленный олигонуклеотид был конъюгирован с Fab 3M12-VH4/Vk3 против Tfr1. На **ФИГ. 1А** показано, что конъюгат снижал мышечный *Dmpk* дикого типа в передней большеберцовой мышце на 79%. На **ФИГ. 1В** показано, что конъюгат снижал мышечный *Dmpk* дикого типа в икроножной мышце на 76%. На **ФИГ. 1С** показано, что конъюгат снижал мышечный *Dmpk* дикого типа в сердце на 70%. На **ФИГ. 1D** показано, что конъюгат снижал мышечный *Dmpk* дикого типа в диафрагме на 88%. На **ФИГ. 1Е-1Н** показано распределение олигонуклеотидов в передней большеберцовой мышце (**ФИГ. 1Е**), икроножной мышце (**ФИГ. 1F**), сердце (**ФИГ. 1G**) и диафрагме (**ФИГ. 1H**).

[00036] На **ФИГ. 2А-2D** показан нокдаун токсичного человеческого *DMPK* в мышечных тканях сердца (**ФИГ. 2А**), диафрагмы (**ФИГ. 2В**), икроножной мышцы (**ФИГ. 2С**) и передней большеберцовой мышцы (**ФИГ. 2D**) у мышей hTfr1/DMSXL после лечения контролем растворителем или DMPK-нацеленными АСО (ASO58, ASO47, ASO61 или ASO66), конъюгированными с Fab 3M12-VH4/Vk3 против Tfr1 (\*,  $P \leq 0,05$ ; \*\*,  $P \leq 0,01$ ; \*\*\*,  $P \leq 0,001$ ; \*\*\*\*,  $P \leq 0,0001$ , при анализе с использованием однофакторного дисперсионного анализа).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00037] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены олигонуклеотиды, сконструированные для направленного взаимодействия с РНК DMPK. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены олигонуклеотиды, комплементарные РНК DMPK, которые могут использоваться для снижения уровней токсичного DMPK с экспансией ассоциированных с заболеванием повторов, например, у лица, имеющего или подозреваемого на наличие миотонической дистрофии. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления РНКазы Н-опосредованной деградации РНК-мишени DMPK. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления РНКазы Н-опосредованной деградации РНК-мишени DMPK, находящейся в ядре клеток, например, мышечных клеток (например, мышечных трубочек) или клеток центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали требуемыми показателями биодоступности и/или стабильности в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали требуемыми показателями аффинности связывания. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы обладали требуемыми профилями токсичности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, чтобы они обладали свойствами низкой активации комплемента и/или индукции цитокинов.

[00038] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены комплексы, включающие нацеленные на мышцы средства, ковалентно связанные с DMPK-нацеленными олигонуклеотидами, описанными в настоящем документе, для эффективной

доставки олигонуклеотидов в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления предложены комплексы для таргетинга аллеля DMPK, который включает экспансию ассоциированного с заболеванием повтора, для лечения лиц, имеющих МД1. В некоторых вариантах осуществления комплексы, предложенные в настоящем документе, могут включать олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию аллеля DMPK, включающего экспансию ассоциированного с заболеванием повтора. В качестве другого примера, комплексы могут включать олигонуклеотиды, которые мешают связыванию ассоциированной с заболеванием мРНК DMPK с Muscleblind-подобным белком (например, MBNL1, 2 и/или (например, и) 3), что приводит к снижению токсического эффекта ассоциированного с заболеванием аллеля DMPK.

[00039] Другие аспекты изобретения, включая описание определенных терминов, представлены ниже.

### **I. Определения**

[00040] **Введение:** При использовании в настоящем документе термин "введение" означает предоставление комплекса субъекту таким образом, который является физиологически и/или фармакологически применимым (например, для лечения состояния у лица).

[00041] **Приблизительно:** При использовании в настоящем документе термин "примерно" или "приблизительно" в отношении одного или больше представляющих интерес значений относится к значению, которое аналогично указанному референсному значению. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" относится к диапазону значений, которые попадают в 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше чем или меньше чем) от указанного референсного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случая, когда такое количество будет превышать 100% от возможного значения).

[00042] **Антитело:** При использовании в настоящем документе термин "антитело" относится к полипептиду, который включает по меньшей мере один переменный домен иммуноглобулина или по меньшей мере одну антигенную детерминанту, например, паратоп, который специфично связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антитело является полноразмерным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является химерным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным антителом. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления антитело является Fab-фрагментом, Fab'-фрагментом, F(ab')<sub>2</sub>-фрагментом, Fv-фрагментом или scFv-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления антитело является нанотелом, полученным из антитела верблюдовых, или нанотелом, полученным из антитела акулы. В некоторых вариантах осуществления антитело является диателом. В некоторых вариантах осуществления антитело включает каркас, имеющий последовательность зародышевой линии человека. В другом варианте осуществления антитело включает константный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из

константных доменов IgG, IgG1, IgG2, IgG2A, IgG2B, IgG2C, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgM и IgE. В некоторых вариантах осуществления антитело включает переменную область тяжелой цепи (H) (сокращенно именуемую в настоящем описании как VH) и/или (например, и) переменную область легкой цепи (L) (сокращенно именуемую в настоящем описании как VL). В некоторых вариантах осуществления антитело включает константный домен, например, Fc-область. Константный домен иммуноглобулина относится к константному домену тяжелой или легкой цепи. Аминокислотные последовательности константного домена тяжелой цепи и легкой цепи IgG человека и их функциональные варианты известны. Что касается тяжелой цепи, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела, описанная в настоящем документе, может быть тяжелой цепью альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\Delta$ ), эpsilon ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) или мю ( $\mu$ ). В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела, описанная в настоящем документе, может включать тяжелую цепь альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\Delta$ ), эpsilon ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) или мю ( $\mu$ ) человека. В конкретном варианте осуществления антитело, описанное в настоящем документе, включает домен CH1, CH2 и/или (например, и) CH3 гамма 1 человека. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность домена VH включает аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи гамма ( $\gamma$ ) человека, такую как любая известная в уровне техники. Неограничивающие примеры последовательностей константной области человека описаны в уровне техники, например, см. патент США 5,693,780 и Kabat E A et al. (1991), выше. В некоторых вариантах осуществления домен VH включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или по меньшей мере 99% идентична любой из константных областей переменной цепи, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело является модифицированным, например, модифицированным посредством гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахара или углевода. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода конъюгированы с антителом посредством N-гликозилирования, O-гликозилирования, C-гликозилирования, глипирования (присоединения GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода представляют собой моносахариды, дисахариды, олигосахариды или гликаны. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода представляют собой разветвленный олигосахарид или разветвленный гликан. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода включают маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления антитело является конструкцией, которая включает полипептид, включающий один или больше антигенсвязывающих фрагментов согласно изобретению,

соединенных с линкерным полипептидом или константным доменом иммуноглобулина. Линкерные полипептиды включают два или больше аминокислотных остатка, соединенных пептидными связями, и используются для соединения одной или больше антигенсвязывающих частей. Примеры линкерных полипептидов описаны в литературе (см., например, Holliger, P., et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) *Structure* 2:1121-1123). Кроме того, антитело может быть частью более крупной молекулы иммуноадгезии, образованной в результате ковалентного или нековалентного связывания антитела или части антитела с одним или больше другими белками или пептидами. Примеры таких молекул иммуноадгезии включают использование коровой области стрептавидина с получением тетрамерной молекулы scFv (Kipriyanov, S. M., et al. (1995) *Human antibodies and Hybridomas* 6:93-101), а также использование остатка цистеина, маркерного пептида и С-концевой полигистидиновой метки с получением бивалентных и биотинилированных молекул scFv (Kipriyanov, S. M., et al. (1994) *Mol. Immunol.* 31:1047-1058).

[00043] **CDR:** При использовании в настоящем документе термин "CDR" относится к определяющей комплементарности области в переменных последовательностях антител. Типичная молекула антитела включает переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), которые обычно участвуют в связывании антигена. Области VH и VL могут дополнительно подразделяться на области гипервариабельности, также известные как "определяющие комплементарность области" ("CDR"), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, которые известны как "каркасные области" ("FR"). Каждая VH и VL, как правило, состоит из трех CDR-областей и четырех FR-областей, расположенных от N-конца к С-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Протяженность каркасной области и CDR-областей можно точно определить способами, известными из уровня техники, например, с помощью определения Кабата, определения IMGT, определения Чотиа, определения AbM и/или (например, и) определения по контактной системе, которые хорошо известны в данной области. См., например, Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; IMGT<sup>®</sup>, the international ImMunoGeneTics information system<sup>®</sup> [www.imgt.org](http://www.imgt.org), Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 (1999); Ruiz, M. et al., *Nucleic Acids Res.*, 28:219-221 (2000); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 29:207-209 (2001); Lefranc, M.-P., *Nucleic Acids Res.*, 31:307-310 (2003); Lefranc, M.-P. et al., *In Silico Biol.*, 5, 0006 (2004) [Epub], 5:45-60 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 33:D593-597 (2005); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 37:D1006-1012 (2009); Lefranc, M.-P. et al., *Nucleic Acids Res.*, 43:D413-422 (2015); Chothia et al., (1989) *Nature* 342:877; Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917, Al-lazikani et al (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948; and Almagro, *J. Mol. Recognit.* 17:132-143 (2004). Также см. [hgmp.mrc.ac.uk](http://hgmp.mrc.ac.uk) и [bioinf.org.uk/abs](http://bioinf.org.uk/abs). При использовании в настоящем документе "CDR" может относиться к CDR, определенной любым способом, известным в данной области. Если два антитела имеют одну и ту же CDR,

то это означает, что два антитела имеют одинаковую аминокислотную последовательность такой CDR, как определено с помощью одного и того же способа, например, определения IMGT.

[00044] В каждой из переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи существуют три CDR-области, которые обозначают как CDR1, CDR2 и CDR3, для каждой из переменных областей. При использовании в настоящем документе термин "набор CDR" относится к группе из трех CDR-областей, которые присутствуют в одной переменной области, способной связывать антиген. Точные границы этих CDR-областей определяют по-разному согласно разным системам. Система, описанная Элвином Кабатом (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) и (1991)), не только представляет собой систему точной нумерации остатков, которая может использоваться в отношении любой переменной области антитела, но также дает точные границы остатков, определяющие три CDR-области. Эти CDR могут быть указаны как CDR Кабата. Подчасти CDR-областей могут быть обозначены как L1, L2 и L3 или H1, H2 и H3, где "L" и "H" означают области легкой цепи и тяжелой цепи соответственно. Эти области могут быть обозначены как CDR-области Чотиа, которые имеют границы, перекрывающиеся с CDR-областями Кабата. Другие границы, определяющие CDR-области, перекрывающиеся с CDR-областями Кабата, описаны в публикациях Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995)) и MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45 (1996)). Другие определения границ CDR не должны обязательно строго следовать одной из указанных выше систем, но при этом они будут перекрываться с CDR-областями Кабата, хотя они могут быть укорочены или удлинены с учетом прогноза или экспериментальных данных, связанных с тем, что конкретные остатки или группы остатков, или даже целые CDR-области не влияют в значимой степени на связывание антигена. В способах, используемых в настоящем описании, могут использоваться CDR-области, определенные согласно любой из этих систем. Примеры систем определения CDR приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Определения CDR

	<u>IMGT</u> <sup>1</sup>	<u>Кабат</u> <sup>2</sup>	<u>Чотиа</u> <sup>3</sup>
CDR-H1	27-38	31-35	26-32
CDR-H2	56-65	50-65	53-55
CDR-H3	105-116/117	95-102	96-101
CDR-L1	27-38	24-34	26-32
CDR-L2	56-65	50-56	50-52
CDR-L3	105-116/117	89-97	91-96

<sup>1</sup>IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, [imgt.org](http://imgt.org), Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)

<sup>2</sup> Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242

<sup>3</sup>Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))

[00045] **Антитело с перевитой CDR:** Термин "антитело с перевитой CDR" относится к антителам, которые включают последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепей одного биологического вида, но в которых последовательности одной или больше CDR-областей VH и/или (например, и) VL заменены CDR-последовательностями другого биологического вида, таким как антитела, имеющие мышинные варибельные области тяжелой и легкой цепей, в которых одна или больше CDR-областей мыши (например, CDR3) заменены CDR-последовательностями человека.

[00046] **Химерное антитело:** Термин "химерное антитело" относится к антителам, которые включают последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепей одного биологического вида и последовательности константной области другого биологического вида, таким как антитела, содержащие мышинные варибельные области тяжелой и легкой цепи, соединенные с человеческими константными областями.

[00047] **Комплементарный:** При использовании в настоящем документе термин "комплементарный" относится к возможности точного спаривания между двумя нуклеозидами или двумя наборами нуклеозидов. В частности, "комплементарный" представляет собой термин, который характеризует степень спаривания посредством образования водородных связей, которое приводит к связыванию между двумя нуклеозидами или двумя наборами нуклеозидов. Например, если основание в одном положении олигонуклеотида может связываться посредством образования водородных связей с основанием в соответствующем положении нуклеиновой кислоты-мишени (например, мРНК), то тогда основания считаются комплементарными друг другу в этом положении. Спаривание оснований может включать каноническое спаривание по Уотсону-крику и не-уотсон-криковское спаривание (например, неоднозначное спаривание оснований и хугстиновское спаривание оснований). Например, в некоторых вариантах осуществления, в случае комплементарного спаривания оснований, основания типа аденозина (A) комплементарны основаниям типа тимидина (T) или основаниям типа урацила (U), основания типа цитозина (C) комплементарны основаниям типа гуанозина (G), и универсальные основания, такие как 3-нитропиррол или 5-нитроиндол, могут гибридизоваться и считаются комплементарными любому из A, C, U или T. В уровне техники инозин (I) также считается универсальным основанием и считается комплементарным любому из A, C, U или T.

[00048] **Консервативная аминокислотная замена:** При использовании в настоящем документе термин "консервативная аминокислотная замена" относится к замене аминокислоты, которая не приводит к изменению относительных характеристик заряда или размера белка, в котором проведена такая аминокислотная замена. Варианты могут быть получены согласно способам изменения полипептидной последовательности, известным специалисту в данной области, таким как способы, которые можно найти в источниках, в которых собраны такие способы, например, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook, et al., eds., Fourth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2012, или *Current Protocols in Molecular Biology*, F.M. Ausubel, et al., eds., John

Wiley & Sons, Inc., New York. Консервативные замены аминокислот включают замены, проведенные среди аминокислот в следующих группах: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; и (g) E, D.

[00049] **Ковалентно связанный:** При использовании в настоящем документе термин "ковалентно связанный" относится к характеристике двух или более молекулы, соединенных по меньшей мере одной ковалентной связью. В некоторых вариантах осуществления две молекулы могут быть ковалентно связаны одинарной связью, например, дисульфидной связью или дисульфидным мостиком, которые служат в качестве линкера между молекулами. Однако в некоторых вариантах осуществления две или более молекулы могут быть ковалентно связаны посредством молекулы, которая служит в качестве линкера, который соединяет две или более молекул через множество ковалентных связей. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым линкером. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым линкером.

[00050] **Перекрестно реактивный:** При использовании в настоящем документе и в отношении направляющего средства (например, антитела) термин "перекрестно реактивный" относится к способности средства специфично связываться больше чем с одним антигеном подобного типа или класса (например, антигенами множества гомологов, паралогов или ортологов) со сходной аффинностью или авидностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело, которое является перекрестно реактивным в отношении антигенов человека и не относящегося к человеку примата аналогичного типа или класса (например, рецептора трансферрина человека и рецептора трансферрина не относящегося к человеку примата), может связываться с антигеном человека и антигенами не относящегося к человеку примата с аналогичной аффинностью или авидностью. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно реактивным в отношении антигена человека и антигена грызуна аналогичного типа или класса. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно реактивным в отношении антигена грызуна и антигена не относящегося к человеку примата аналогичного типа или класса. В некоторых вариантах осуществления антитело является перекрестно реактивным в отношении антигена человека, антигена не относящегося к человеку примата и антигена грызуна аналогичного типа или класса.

[00051] **Ассоциированный с заболеванием повтор:** При использовании в настоящем документе термин "ассоциированный с заболеванием повтор" относится к повторяющейся нуклеотидной последовательности в участке генома, в случае которого количество единиц повторяющейся нуклеотидной последовательности коррелирует и/или (например, и) прямо или косвенно способствует возникновению, или вызывает генетическое заболевание, такое как МД1. Каждая повторяющаяся единица ассоциированного с заболеванием повтора может иметь длину 2, 3, 4, 5 или более нуклеотидов. Например, в некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор является динуклеотидным повтором. В некоторых вариантах

осуществления ассоциированный с заболеванием повтор является тринуклеотидным повтором. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор является тетрануклеотидным повтором. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор является пентануклеотидным повтором. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор включает CAG повторы, CTG повторы, CUG повторы, CGG повторы, CCTG повторы или нуклеотид, комплементарный любому из них. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор находится в некодирующей части гена. Однако в некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор находится в кодирующей области гена. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией по сравнению с нормальным состоянием до длины, которая прямо или косвенно способствует возникновению или вызывает генетическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор присутствует в РНК (например, РНК-транскрипте). В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор присутствует в ДНК (например, хромосоме, плазмиде). В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией в хромосоме клетки зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией в хромосоме соматической клетки. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией до количества повторяющихся единиц, которое ассоциировано с врожденным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией до количества повторяющихся единиц, которое ассоциировано с дебютом заболевания в детском возрасте. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с заболеванием повтор характеризуется экспансией до количества повторяющихся единиц, которое ассоциировано с дебютом заболевания во взрослом возрасте. При МД1 область тринуклеотидных повторов единиц CTG в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) DMPK ассоциирована с заболеванием. Нормальный аллель DMPK включает от приблизительно 5 до приблизительно 37 повторяющихся единиц CTG, тогда как у пациентов с МД1 длина области повторов CTG значимо увеличена до сотен или тысяч тринуклеотидных повторов.

[00052] **DMPK:** При использовании в настоящем документе термин "DMPK" относится к гену, кодирующему миотонин-протеинкиназу (также известную как протеинкиназа миотонической дистрофии), серин/треониновую протеинкиназу. Субстраты этого фермента могут включать миогенин, бета-субъединицу кальциевых каналов L-типа и фосфолепман. В некоторых вариантах осуществления DMPK может являться геном человека (Gene ID: 1760), не относящегося к человеку примата (например, Gene ID: 456139, Gene ID: 715328) или грызуна (например, Gene ID: 13400). У человека экспансия повторов CTG в 3'-некодирующей, нетранслируемой области DMPK ассоциирована с миотонической дистрофией I типа (МД1). Кроме того, охарактеризовано множество вариантов

транскриптов человека (например, аннотированные под номерами доступа в GenBank RefSeq: NM\_001081563.2, NM\_004409.4, NM\_001081560.2, NM\_001081562.2, NM\_001288764.1, NM\_001288765.1 и NM\_001288766.1), кодирующих разные изоформы белка.

[00053] **Аллель DMPK:** При использовании в настоящем документе термин "аллель DMPK" относится к любой из альтернативных форм (например, форм дикого типа или мутантных форм) гена DMPK. В некоторых вариантах осуществления аллель DMPK может кодировать миотонин-протеинкиназу дикого типа, сохраняющую свои нормальные и типичные функции. В некоторых вариантах осуществления аллель DMPK может включать экспансию одного или больше ассоциированных с заболеванием повторов. В некоторых вариантах осуществления нормальные субъекты имеют два аллеля DMPK, включающих повторы в диапазоне от 5 до 37 единиц. В некоторых вариантах осуществления количество единиц повторов CTG у субъектов, имеющих МД1, находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 3000 или больше, причем большее количество повторов приводит к повышению тяжести заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъекты с легкой МД1 имеют по меньшей мере один аллель DMPK, содержащий повторы в диапазоне от 50 до 150 единиц. В некоторых вариантах осуществления субъекты с классической МД1 имеют по меньшей мере один аллель DMPK, содержащий повторы в диапазоне от 100 до 1000 или больше единиц. В некоторых вариантах осуществления субъекты, имеющие врожденную МД1, могут иметь по меньшей мере один аллель DMPK, содержащий более 2000 единиц повторов.

[00054] **Каркасная область:** При использовании в настоящем документе термин "каркасная область" или "каркасная последовательность" относится к остальным последовательностям вариабельной области без CDR-областей. Поскольку точное определение последовательности CDR можно выполнить с помощью различных систем, значение термина "каркасная последовательность" подлежит, соответственно, разным интерпретациям. Шесть CDR-областей (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 легкой цепи и CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 тяжелой цепи) также разделяют каркасные области легкой цепи и тяжелой цепи на четыре подобласти (FR1, FR2, FR3 и FR4) на каждой цепи, причем CDR1 располагается между FR1 и FR2, CDR2 - между FR2 и FR3, и CDR3 - между FR3 и FR4. Без определения конкретных подобластей как FR1, FR2, FR3 или FR4, каркасная область, как указано другими, представляет собой комбинированные FR в вариабельной области одной, природной цепи иммуноглобулина. При использовании в настоящем документе FR представляет собой одну из четырех подобластей, и FR-области представляют собой две или больше из четырех подобластей, составляющих каркасную область. Акцепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи человека известны в уровне техники. В одном варианте осуществления акцепторные последовательности, известные в уровне техники, могут использоваться в антителах, раскрытых в настоящем документе.

[00055] **Человеческое антитело:** Предполагается, что при использовании в настоящем документе термин "человеческое антитело" включает антитела, имеющие

вариабельные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или возникающие в результате соматической мутации *in vivo*), например, в CDR-областях и, в частности, CDR3. Впрочем, термин "человеческое антитело" при использовании в настоящем документе не предназначен для включения антител, в которых CDR-последовательности, происходящие из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, перевивают на человеческие каркасные последовательности.

[00056] **Гуманизованное антитело:** Термин "гуманизованное антитело" относится к антителам, которые включают последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи из не относящихся к человеку видов (например, мыши), но в которых, по меньшей мере, часть последовательности VH и/или (например, и) VL изменена с получением более "человекоподобной" последовательности, т.е. более похожей на последовательности вариабельной области зародышевой линии человека. Одним из типов гуманизованного антитела является антитело с перевитой CDR, в котором человеческие CDR-последовательности включают в нечеловеческие последовательности VH и VL для замены соответствующих нечеловеческих CDR-последовательностей. В одном из вариантов осуществления предложены гуманизованные антитела против TfR1 и их антигенсвязывающие части. Такие антитела могут быть созданы путем получения мышиных моноклональных антител против TfR1 с использованием классической гибридомной технологии с последующей гуманизацией при использовании генной инженерии *in vitro*, например, как раскрыто в публикации PCT WO 2005/123126 A2 Kasaiian et al.

[00057] **Интернализующийся рецептор клеточной поверхности:** При использовании в настоящем документе термин "интернализующийся рецептор клеточной поверхности" относится к рецептору клеточной поверхности, который интернализуется клетками, например, в результате внешней стимуляции, например, связывания лиганда с рецептором. В некоторых вариантах осуществления интернализующийся рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством эндоцитоза. В некоторых вариантах осуществления интернализующийся рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления интернализующийся рецептор клеточной поверхности интернализуется посредством клатрин-независимого пути, такого как, например, фагоцитоз, макропиноцитоз, кавеола- и рафт-опосредованный захват или конститутивный клатрин-независимый эндоцитоз. В некоторых вариантах осуществления интернализующийся рецептор клеточной поверхности включает внутриклеточный домен, трансмембранный домен и/или (например, и) внеклеточный домен, который, необязательно, может дополнительно включать лиганд-связывающий домен. В некоторых вариантах

осуществления рецептор клеточной поверхности интернализуются клеткой после связывания лиганда. В некоторых вариантах осуществления лиганд может являться нацеленным на мышцы средством или нацеленным на мышцы антителом. В некоторых вариантах осуществления интернализующийся рецептор клеточной поверхности является трансферриновым рецептором.

[00058] **Выделенное антитело:** При использовании в настоящем документе термин "выделенное антитело" служит для обозначения антитела, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфично связывает трансферриновый рецептор, по существу не содержит антител, которые специфично связываются с другими антигенами кроме трансферринового рецептора). Впрочем, выделенное антитело, которое специфично связывается с комплексом трансферринового рецептора, может обладать перекрестной реактивностью в отношении других антигенов, таких как молекулы трансферриновых рецепторов из другого биологического вида. Кроме того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или (например, и) химических веществ.

[00059] **Нумерация по Кабату:** Термины "нумерация по Кабату", "определения по Кабату" и "мечение по Кабату" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины, известные в уровне техники, относятся к системе нумерации аминокислотных остатков, являющихся более вариабельными (т.е. гипервариабельными), нежели другие аминокислотные остатки в вариабельных областях тяжелой и легкой цепи антитела или его антигенсвязывающей части (Kabat et al. (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-391 и Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). В случае вариабельной области тяжелой цепи гипервариабельная область расположена в границах положений аминокислот 31-35 в случае CDR1, положений аминокислот 50-65 в случае CDR2 и положений аминокислот 95-102 в случае CDR3. Что касается вариабельной области легкой цепи, гипервариабельная область расположена в границах положений аминокислот 24-34 в случае CDR1, положений аминокислот 50-56 в случае CDR2 и положений аминокислот 89-97 в случае CDR3.

[00060] **Молекулярная нагрузка:** При использовании в настоящем документе термин "молекулярная нагрузка" относится к молекуле, функция которой заключается в модуляции результата биологического процесса. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка соединена или иным способом ассоциирована с нацеленным на мышцы средством. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка является низкомолекулярным соединением, белком, пептидом, нуклеиновой кислотой или олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления функция молекулярной нагрузки заключается в модуляции транскрипции последовательности ДНК, модуляции экспрессии белка или модуляции активности белка. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка является олигонуклеотидом, который включает цепь, имеющую

область комплементарности с геном-мишенью.

[00061] **Нацеленное на мышцы средство:** При использовании в настоящем документе термин "нацеленное на мышцы средство" относится к молекуле, которая специфично связывается с антигеном, экспрессирующимся на мышечных клетках. Антиген в мышечных клетках или на их поверхности может быть мембранным белком, например, интегральным мембранным белком или периферическим мембранным белком. Как правило, средство, нацеленное на мышцы, специфично связывается с антигеном на мышечных клетках, что способствует интернализации нацеленного на мышцы средства (и любой ассоциированной молекулярной нагрузки) в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство специфично связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности на мышцах и может интернализироваться в мышечные клетки посредством рецептор-опосредованной интернализации. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является малой молекулой, белком, пептидом, нуклеиновой кислотой (например, аптамером) или антителом. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство соединено с молекулярной нагрузкой.

[00062] **Нацеленное на мышцы антитело:** При использовании в настоящем документе термин "нацеленное на мышцы антитело" относится к нацеленному на мышцы средству, которое представляет собой антитело, которое специфично связывается с антигеном, присутствующим в мышечных клетках или на их поверхности. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело специфично связывается с антигеном на мышечных клетках, что способствует интернализации нацеленного на мышцы антитела (и любой ассоциированной молекулярной нагрузки) в мышечные клетки. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело специфично связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, присутствующим на мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы антитело является антителом, которое специфично связывается с трансферриновым рецептором.

[00063] **Миотоническая дистрофия (МД):** При использовании в настоящем документе термин "миотоническая дистрофия (МД)" относится к генетическому заболеванию, вызванному мутациями в гене DMPK или гене CNBP (ZNF9), отличающемуся потерей мышечной массы, ослаблением мышц и мышечной функции. Описано два типа заболевания, миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) и миотоническая дистрофия 2-го типа (МД2). МД1 ассоциирована с экспансией тринуклеотидного повтора CTG в 3'-некодирующей области DMPK. МД2 ассоциирована с экспансией тетра nukлеотидного повтора CCTG в первом интроне ZNF9. Как при МД1, так и при МД2 экспансии нуклеотидов приводят к образованию токсичных повторов РНК, способных образовывать шпилечные структуры, которые связывают важные внутриклеточные белки, например Muscleblind-подобные белки, с высокой аффинностью. Миотоническая дистрофия, генетическая основа заболевания и связанные симптомы описаны в данной области техники

(см., например, Thornton, C.A., "Myotonic Dystrophy" *Neurol Clin.* (2014), 32(3):705-719; и Konieczny et al. "Myotonic dystrophy: candidate small molecule therapeutics" *Drug Discovery Today* (2017), 22:11). В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют вариант МД1, называемый врожденной миотонической дистрофией. Симптомы врожденной миотонической дистрофии присутствуют с рождения и включают слабость всех мышц, затрудненное дыхание, косолапость, задержки развития и умственную отсталость. МД1 ассоциирована с записью под номером 160900 в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). МД2 ассоциирована с записью под номером 602668 в OMIM.

[00064] **Олигонуклеотид:** При использовании в настоящем документе термин "олигонуклеотид" относится к олигомерному соединению нуклеиновой кислоты длиной до 200 нуклеотидов. Неограничивающие примеры олигонуклеотидов включают РНКи олигонуклеотиды (например, миРНК, мшРНК), микроРНК, гэпмеры, миксмеры, фосфородиамидат-морфолинопроизводные, пептидо-нуклеиновые кислоты, аптамеры, гидовые нуклеиновые кислоты (например, гидовые РНК Cas9) и т.д. Олигонуклеотиды могут быть одноцепочечными или двухцепочечными. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может включать один или больше модифицированных нуклеозидов (например, 2'-О-метил- модификации сахара, модификации пурина или пиримидина). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может включать одну или больше модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может включать одну или больше фосфоротиоатных связей, которые могут находиться в стереохимической конформации Rp или Sp.

[00065] **Рекомбинантное антитело:** При использовании в настоящем документе термин "рекомбинантное человеческое антитело" служит для включения всех антител человека, полученных, экспрессированных, созданных или выделенных рекомбинантными способами, таких как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (что более подробно описано в настоящем описании), антитела, выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки человеческих антител (Hoogenboom H. R., (1997) *TIB Tech.* 15:62-70; Azzazy H., and Highsmith W. E., (2002) *Clin. Biochem.* 35:425-445; Gavilondo J. V., and Larrick J. W. (2002) *BioTechniques* 29:128-145; Hoogenboom H., and Chames P. (2000) *Immunology Today* 21:371-378), антитела, выделенные у животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor, L. D., et al. (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295; Kellermann S-A., and Green L. L. (2002) *Current Opinion in Biotechnology* 13:593-597; Little M. et al (2000) *Immunology Today* 21:364-370), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулинов человека в другие последовательности ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела содержат переменные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in*

*vitro* (или, в случае использования животного, трансгенного по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности VH и VL областей рекомбинантных антител являются последовательностями, которые, хоть и получены и относятся к последовательностям VH и VL зародышевой линии человека, могут не присутствовать в природном репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*. Один вариант осуществления изобретения относится к полностью человеческим антителам, способным связываться с трансферриновым рецептором человека, которые могут быть созданы способами, хорошо известными в данной области, такими как, без ограничения, использование фаговых библиотек Ig человека, таких как описанные в публикации PCT WO 2005/007699 A2 Jermutus et al.

[00066] **Область комплементарности:** При использовании в настоящем документе термин "область комплементарности" относится к нуклеотидной последовательности, например олигонуклеотида, которая достаточно комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности, например, нуклеиновой кислоты-мишени, в результате чего две нуклеотидные последовательности могут отжигаться друг с другом в физиологических условиях (например, в клетке). В некоторых вариантах осуществления область комплементарности полностью комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоты-мишени. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления область комплементарности частично комплементарна когнатной нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоте-мишени (например, по меньшей мере 80%, 90%, 95% или 99% комплементарности). В некоторых вариантах осуществления область комплементарности содержит 1, 2, 3 или 4 некомплементарных оснований по сравнению с когнатной нуклеотидной последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени.

[00067] **Специфично связывается:** При использовании в настоящем документе термин "специфично связывается" относится к способности молекулы связываться с партнером по связыванию с такой степенью аффинности или avidности, которая позволяет использовать молекулу для различения партнера по связыванию и соответствующего контроля в анализе связывания или другом контексте связывания. В отношении антитела термин "специфично связывается" относится к способности антитела связываться со специфическим антигеном с такой степенью аффинности или avidности по сравнению с соответствующим референсным антигеном или антигенами, которая позволяет использовать антитело для различения специфического антигена от других, например, в такой степени, которая обеспечивает избирательное направленное взаимодействие с некоторыми клетками, например мышечными клетками, посредством связывания с антигеном, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается с мишенью, если антитело имеет  $K_D$  для связывания мишени по меньшей мере приблизительно  $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M,  $10^{-12}$  M,  $10^{-13}$  M или меньше. В некоторых вариантах осуществления антитело

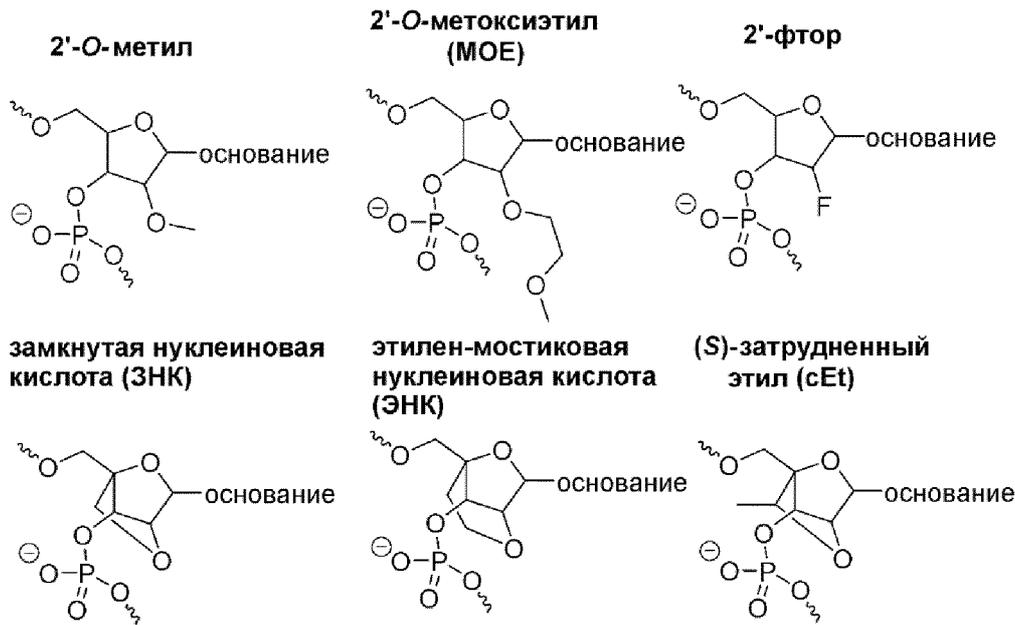
специфично связывается с трансферриновым рецептором, например, эпитопом апикального домена трансферринового рецептора.

[00068] **Субъект:** При использовании в настоящем документе термин "субъект" относится к млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой не относящегося к человеку примата или грызуна. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект является пациентом, например, пациентом-человеком, имеющим заболевание или подозреваемым на наличие заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект является пациентом-человеком, имеющим заболевание или подозреваемым на наличие заболевания, которое возникает в результате экспансии ассоциированных с заболеванием повторов, например, в аллеле DMPK.

[00069] **Трансферриновый рецептор:** При использовании в настоящем документе термин "трансферриновый рецептор" (также известный как TFRC, CD71, p90 или TFR1) относится к интернализирующемуся рецептору клеточной поверхности, который связывается с трансферрином, способствуя захвату железа посредством эндоцитоза. В некоторых вариантах осуществления трансферриновый рецептор может происходить из человека (NCBI Gene ID 7037), не относящегося к человеку примата (например, NCBI Gene ID 711568 или NCBI Gene ID 102136007) или грызуна (например, NCBI Gene ID 22042). Кроме того, охарактеризовано множество вариантов человеческих транскриптов, кодирующих разные изоформы рецептора (например, аннотированные под номерами доступа в GenBank RefSeq: NP\_001121620.1, NP\_003225.2, NP\_001300894.1 и NP\_001300895.1).

[00070] **2'-модифицированный нуклеозид:** При использовании в настоящем документе термины "2'-модифицированный нуклеозид" и "2'-модифицированный рибонуклеозид" используют взаимозаменяемо и относятся к нуклеозиду, имеющему остаток сахара, модифицированный в 2'-положении. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом, где 2'- и 4'-положения сахара соединены мостиком (например, метиленовым, этиленовым или (S)-затрудненным этиловым мостиком). В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является небиициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом, например, в котором 2'-положение остатка сахара замещено. Неограничивающие примеры 2'-модифицированных нуклеозидов включают: 2'-дезокси, 2'-фтор (2'-F), 2'-О-метил (2'-O-Me), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-аминопропил (2'-O-AP), 2'-О-диметиламиноэтил (2'-O-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE), 2'-О-М-метилацетамидонуклеозид (2'-O-NMA), замкнутую нуклеиновую кислоту (ЗНК, нуклеиновую кислоту с метиленовым мостиком), нуклеиновую кислоту с этиленовым мостиком (ЭНК) и нуклеиновую кислоту с (S)-затрудненным этиловым мостиком (сEt). В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированные нуклеозиды, описанные в настоящем документе, представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды, при этом олигонуклеотиды, включающие 2'-модифицированные нуклеозиды, обладают повышенной аффинностью к

последовательностям-мишеням по сравнению с немодифицированным олигонуклеотидом. Примеры структур 2'-модифицированных нуклеозидов приведены ниже:



Эти примеры приведены с фосфатными группами, но между 2'-модифицированными нуклеозидами предусмотрены любые межнуклеозидные связи.

## II. Комплексы

[00071] В настоящем документе предложены комплексы, которые включают направляющее средство, например антитело, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления комплекс включает нацеленное на мышцы антитело, ковалентно связанное с олигонуклеотидом. Комплекс может включать антитело, которое специфично связывается с одним антигенным участком или связывается по меньшей мере с двумя антигенными участками, которые могут существовать на одном или на разных антигенах.

[00072] Комплекс может использоваться для модуляции активности или функции по меньшей мере одного гена, белка и/или (например, и) нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка, присутствующая в комплексе, отвечает за модуляцию гена, белка и/или (например, и) нуклеиновых кислот. Молекулярная нагрузка может быть малой молекулой, белком, нуклеиновой кислотой, олигонуклеотидом или любой молекулой, способной модулировать активность или функцию гена, белка и/или (например, и) нуклеиновой кислоты в клетке. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой олигонуклеотид, который направленно взаимодействует с повтором, ассоциированным с заболеванием, в клетках, например, мышечных клетках или клетках ЦНС.

[00073] В некоторых вариантах осуществления комплекс включают нацеленное на мышцы средство, например, антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, например, антисмысловым олигонуклеотидом, который направленно взаимодействует с DMPK, таким как нуклеиновая кислота, включающая ассоциированный

с заболеванием повтор, например, аллель DMPK.

#### **А. Нацеленные на мышцы средства**

[00074] Некоторые аспекты изобретения относятся к нацеленным на мышцы средствам, например, для доставки молекулярной нагрузки в мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления такие нацеленные на мышцы средства способны связываться с мышечной клеткой, например, посредством специфичного связывания с антигеном на мышечной клетке и доставлять связанную молекулярную нагрузку в мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка связана (например, ковалентно связана) с нацеленным на мышцы средством и интернализуется в мышечную клетку при связывании нацеленного на мышцы средства с антигеном на мышечной клетке, например, посредством эндоцитоза. Следует понимать, что в соответствии с изобретением могут использоваться различные типы нацеленных на мышцы средств, и что любые мышечные мишени (например, мышечные поверхностные белки) могут быть подвергнуты адресному воздействию с применением любого типа нацеленного на мышцы средства, описанного в настоящем документе. Например, нацеленное на мышцы средство может включать или состоять из малой молекулы, нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК), пептида (например, антитела), липида (например, микровезикулы) или остатка сахара (например, полисахарида). Примеры нацеленных на мышцы средств более подробно описаны в настоящем документе, впрочем, следует понимать, что примеры нацеленных на мышцы средств, представленных в настоящем документе, не являются ограничивающими.

[00075] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены нацеленные на мышцы средства, которые специфично связываются с антигеном на мышце, такой как скелетная мышца, гладкая мышца или сердечная мышца. В некоторых вариантах осуществления любые нацеленные на мышцы средства, предложенные в настоящем документе, связываются (например, специфично связываются) с антигеном на скелетно-мышечной клетке, гладкомышечной клетке и/или (например, и) кардиомиоците.

[00076] При взаимодействии с мышечно-специфическими элементами распознавания клеточной поверхности (например, белками клеточной мембраны) можно обеспечить тканевую локализацию и селективный захват мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления молекулы, которые являются субстратами для переносчиков мышечного захвата, могут использоваться для доставки молекулярной нагрузки в мышечную ткань. Связывание с элементами распознавания поверхности мышечной клетки с последующим эндоцитозом может позволять проникать в мышечные клетки даже крупным молекулам, таким как антитела. В качестве другого примера, молекулярная нагрузка, конъюгированная с трансферрином или антителами против TfR1, может захватываться мышечными клетками посредством связывания с трансферриновым рецептором, который затем может подвергаться эндоцитозу, например, посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза.

[00077] Нацеленные на мышцы средства могут использоваться для сосредоточения

молекулярной нагрузки (например, олигонуклеотида) в мышце при снижении токсического действия, ассоциированного с эффектами в других тканях. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство сосредотачивает связанную молекулярную нагрузку в мышечных клетках по сравнению с другим типом клеток в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство сосредотачивает связанную молекулярную нагрузку в мышечных клетках (например, скелетно-мышечных, гладкомышечных клетках или кардиомиоцитах) в количестве, которое по меньшей мере в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз больше, чем количество в неммышечных клетках (например, клетках печени, нервных клетках, клетках крови или жировых клетках). В некоторых вариантах осуществления токсичность молекулярной нагрузки у субъекта снижается по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% при введении субъекту, когда она связана с нацеленным на мышцы средством.

[00078] В некоторых вариантах осуществления для достижения селективности в отношении мышц может потребоваться мышечный элемент распознавания (например, антиген мышечной клетки). В качестве одного примера нацеленное на мышцы средство может быть малой молекулой, которая является субстратом для переносчика мышечно-специфического захвата. В качестве другого примера нацеленное на мышцы средство может быть антителом, которое проникает в мышечную клетку посредством опосредованного переносчиком эндоцитоза. В качестве еще одного примера нацеленное на мышцы средство может быть лигандом, который связывается с рецептором клеточной поверхности на мышечной клетке. Следует понимать, что, хотя подходы на основе переносчиков обеспечивают прямой путь для проникновения в клетку, таргетинг на основе рецепторов может включать стимулируемый эндоцитоз для достижения нужного участка действия.

#### **i. Нацеленные на мышцы антитела**

[00079] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является антителом. Как правило, высокая специфичность антител по отношению к их антигену-мишени обеспечивает потенциал селективного воздействия на мышечные клетки (например, скелетно-мышечные клетки, гладкомышечные клетки и/или (например, и) кардиомиоциты). Такая специфичность также может ограничивать нецелевую токсичность. Примеры антител, способных направленно взаимодействовать с поверхностным антигеном мышечных клеток, были описаны и включены в объем изобретения. Например, антитела, которые направленно взаимодействуют с поверхностью мышечных клеток, описаны в публикациях Arahata K., et al. "Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide" *Nature* 1988; 333: 861-3; Song K.S., et al. "Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins" *J Biol Chem* 1996; 271: 15160-5; и Weisbart R.H. et al., "Cell type specific targeted intracellular delivery into muscle of monoclonal antibody that binds myosin lib" *Mol Immunol*.

2003 *Mag*, 39(13):78309; полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством отсылки.

#### **а. Антитела против трансферринового рецептора (TfR)**

[00080] Некоторые аспекты настоящего изобретения основаны на понимании того, что средства, связывающиеся с трансферриновым рецептором, например антитела против трансферринового рецептора, способны к адресному взаимодействию с мышечной клеткой. Рецепторы трансферрина являются интернализирующимися рецепторами клеточной поверхности, которые транспортируют трансферрин через клеточную мембрану и участвуют в регуляции и гомеостазе внутриклеточных уровней железа. В некоторых аспектах изобретения предложены связывающие трансферриновый рецептор белки, которые способны связываться с трансферриновым рецептором. Таким образом, в аспектах настоящего изобретения предложены связывающие белки (например, антитела), которые связываются с трансферриновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления связывающие белки, которые связываются с трансферриновым рецептором, интернализируются вместе с любой связанной молекулярной нагрузкой в мышечную клетку. При использовании в настоящем документе антитело, которое связывается с трансферриновым рецептором, может попеременно именоваться как антитело к трансферриновому рецептору, антитело против трансферринового рецептора или антитело против TfR1. Антитела, которые связываются, например специфично связываются, с трансферриновым рецептором, могут интернализоваться в клетку, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, при связывании с трансферриновым рецептором.

[00081] Следует понимать, что антитела против TfR1 могут быть получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании нескольких известных способов, например, конструирования библиотек с использованием фагового дисплея. Примеры таких способов охарактеризованы в данной области и включены посредством отсылок (Diez, P. et al. "High-throughput phage-display screening in array format", *Enzyme and microbial technology*, 2015, 79, 34-41; Christoph M. H. and Stanley, J.R. "Antibody Phage Display: Technique and Applications" *J Invest Dermatol*. 2014, 134:2; Engleman, Edgar (Ed.) "Human Hybridomas and Monoclonal Antibodies", 1985, Springer). В других вариантах осуществления антитело против TfR1 было ранее охарактеризовано или описано. В уровне техники известны антитела, которые специфично связываются с трансферриновым рецептором (см., например, патент США 4,364,934, поданный 12/4/1979, "Monoclonal antibody to human early thymocyte antigen and methods for preparing same"; патент США 8,409,573, поданный 6/14/2006, "Anti-CD71 monoclonal antibodies and uses thereof for treating malignant tumor cells"; патент США 9,708,406, поданный 5/20/2014, "Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use"; патент США 9,611,323, поданный 12/19/2014, "Low affinity blood brain barrier receptor antibodies and uses therefor"; WO 2015/098989, поданную 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier"; Schneider C. et al. "Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9" *J Biol Chem*. 1982, 257:14, 8516-8522; Lee et al. "Targeting

Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse", 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052).

[00082] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с трансферриновым рецептором с высокой специфичностью и аффинностью. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, специфично связывается с любым внеклеточным эпитопом трансферринового рецептора или эпитопом, который становится экспонированным для антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, специфично связываются с трансферриновым рецептором человека, не относящихся к человеку приматов, мыши, крысы и т.д. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связываются с трансферриновым рецептором человека. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом трансферринового рецептора человека или не относящегося к человеку примата, как представлено в SEQ ID NO: 105-108. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом, соответствующим аминокислотам 90-96 трансферринового рецептора человека, как представлено в SEQ ID NO: 105, который не является апикальным доменом трансферринового рецептора.

[00083] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, клон 8 антитела против TfR в Таблице 2 ниже), связываются с эпитопом в TfR1, где эпитоп включает остатки аминокислот 214-241 и/или аминокислот 354-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, включающий остатки аминокислот 214-241 и аминокислот 354-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, включающий один или больше остатков Y222, T227, K231, H234, T367, S368, S370, T376 и S378 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, включающий остатки Y222, T227, K231, H234, T367, S368, S370, T376 и S378 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105.

[00084] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывает эпитоп в TfR1, где эпитоп включает остатки аминокислот 258-291 и/или аминокислот 358-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), представленные в настоящем описании, связывают эпитоп, включающий остатки аминокислот 258-291 и аминокислот 358-381 в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывают эпитоп, включающий один или больше из остатков K261, S273, Y282, T362, S368, S370 и

K371 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, представленные в настоящем описании (например, 3M12 в Таблице 2 ниже и его варианты), связывают эпитоп, включающий остатки K261, S273, Y282, T362, S368, S370 и K371 TfR1 человека, как представлено в SEQ ID NO: 105.

[00085] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора человека, соответствующей последовательности NCBI NP\_003225.2 (изоформы 1 белка трансферринового рецептора 1, *Homo sapiens*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLA VDEEENADNNTK  
 ANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPEGE  
 DFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFGTIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQF  
 REFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGRLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGK  
 LVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV  
 NAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGD  
 CPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKLNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDA  
 WGPAAKSGVGTALLKLAQMFSDMVLKDGFPQRSIIFASWSAGDFGSGVATEWLEG  
 YLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNW  
 ASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVAR  
 AAAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSAR  
 GDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPF RHVFWGS  
 GSHTLPALLENLKLRRQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF  
 (SEQ ID NO: 105).

[00086] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора не относящегося к человеку примата, соответствующей последовательности NCBI NP\_001244232.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Macaca mulatta*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLG VDEEENTDNNTK  
 PNGTKPKRCGGNICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEE  
 DFPAAPRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQF  
 REFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGGLVYLVENPGGYVA YSKAATVTGK  
 LVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV  
 KADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEG  
 DCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKLNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRD  
 AWGPAAKSSVGTALLKLAQMFSDMVLKDGFPQRSIIFASWSAGDFGSGVATEWLE  
 GYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSN  
 WASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKV  
 ARAAAEVAGQFVIKLT HDTELNLDYERYNSQLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYS  
 ARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPF RHVFW  
 GSGSHTLSALLESLKLRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF  
 (SEQ ID NO: 106)

[00087] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора

не относящегося к человеку примата, соответствующей последовательности NCBI XP\_005545315.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Macaca fascicularis*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLGVDDEENTDNNTK  
 ANGTPKRCGGNICYGTIAVIFFLIGFMIGYLYGYCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEE  
 DFPAAPRLYWDDLKRKLEKLDTTDFSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQF  
 REFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGK  
 LVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIV  
 KADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEG  
 DCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRD  
 AWGPGA AKSSVGTALLKLAQMFSDMVLKDGFPQRSIIFASWSAGDFGSGATEWLE  
 GYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSN  
 WASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKV  
 ARAAAEVAGQFVIKLTHTDELNDYERYNSQLLFLRDLNQYRADVKEMGLSLQWLYS  
 ARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFMKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPRHFVFW  
 GSGSHTLSALLESLKLRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF  
 (SEQ ID NO: 107).

[00088] Пример аминокислотной последовательности трансферринового рецептора мыши, соответствующей последовательности NCBI NP\_001344227.1 (белка трансферринового рецептора 1, *Mus musculus*) является следующим:

MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAADDEENADNNM  
 KASVRKPKRFNGRLCFAAIALVIFFLIGFMSGYLYGYCKRVEQKEECVKLAETEETDKSET  
 METEDVPTSSRLYWADLK TLLSEKLN SIEFADTIKQLSQNTYTPREAGSQKDESLAYYIE  
 NQFHEFKFSKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVS  
 GKL VHANFGTKKDFEELSYVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKF  
 PVVEADLALFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAA EKLF GK  
 MEGSCPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGA  
 QRDALGAGVAAKSSVGTGLLLKLAQVFSDMISKDGFPRPSIIFASWTAGDFGAVGATE  
 WLEGYLSSLHLKAFTYINLDKVV LGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLY  
 RDSNWISKVEKLSFDNAAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQ  
 LNQMVRTAAEVAGQLIKLTHDVELNDYEMYSKLLSFMKDLNQFKTDIRDMGLSLQ  
 WLYSARGDYFRATSRLTTDFHNAEKTNRVMREINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPRHI  
 FWGSGSHTLSALVENLKL RQKNITAFNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNE  
 F (SEQ ID NO: 108)

[00089] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 связывается со следующим аминокислотным сегментом рецептора:

FVKIQVKDSAQNSVIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGT  
 KKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAEL SFFGH  
 AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPSDWKTD  
 STCRMVTSESKNVKLTVSNVLKE (SEQ ID NO: 109) и не ингибирует связывающие

взаимодействия между трансферриновым рецептором и трансферрином и/или (например, и) белком гемохроматоза человека (также известным как HFE). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, не связывает эпитоп в SEQ ID NO: 109.

[00090] Для получения антител, фрагментов антител или антигенсвязывающих средств можно использовать соответствующие методы, например, методики рекомбинантных ДНК. В некоторых вариантах осуществления антитело также может быть получено путем создания гибридом (см., например, Kohler, G and Milstein, C. "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity" *Nature*, 1975, 256:495-497). Представляющий интерес антиген можно использовать в качестве иммуногена в любой форме, например, рекомбинантной или природной форме. Гибридомы подвергают скринингу при использовании стандартных методов, например, скринингу с помощью ИФА, для обнаружения по меньшей мере одной гибридомы, которая продуцирует антитело, которое направлено на конкретный антиген. Антитела также могут быть получены путем скрининга библиотек экспрессии белков, которые экспрессируют антитела, например, библиотеки фагового дисплея. Дизайн библиотек фагового дисплея также может использоваться в некоторых вариантах осуществления (см., например, патент США 5,223,409, поданный 3/1/1991, "Directed evolution of novel binding proteins"; WO 1992/18619, поданную 4/10/1992, "Heterodimeric receptor libraries using phagemids"; WO 1991/17271, поданную 5/1/1991, "Recombinant library screening methods"; WO 1992/20791, поданную 5/15/1992, "Methods for producing members of specific binding pairs"; WO 1992/15679, поданную 2/28/1992, и "Improved epitope displaying phage"). В некоторых вариантах осуществления представляющий интерес антиген может использоваться для иммунизации не относящегося к человеку животного, например, грызуна или козы. В некоторых вариантах осуществления антитело затем получают из не относящегося к человеку животного, и при этом, необязательно, оно может быть модифицировано с использованием ряда методов, например, технологий рекомбинантных ДНК. В уровне техники известны дополнительные примеры получения антител и методов (см., например, Harlow et al. "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1988).

[00091] В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано, например, модифицировано посредством гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахаров или углеводов. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов конъюгированы с антителом посредством N-гликозилирования, O-гликозилирования, C-гликозилирования, глипирования (присоединения GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов представляют собой моносахариды, дисахариды, олигосахариды или гликаны. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов является

разветвленным олигосахаридом или разветвленным гликаном. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахаров или углеводов включают маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления присутствует приблизительно 1-10, приблизительно 1-5, приблизительно 5-10, приблизительно 1-4, приблизительно 1-3 или приблизительно 2 молекул сахара. В некоторых вариантах осуществления гликозилированное антитело полностью или частично гликозилировано. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано в результате химических реакций или ферментативными методами. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано *in vitro* или внутри клетки, которая, необязательно, может быть дефицитной по ферменту в пути N- или O-гликозилирования, например, гликозилтрансферазе. В некоторых вариантах осуществления антитело функционализировано с использованием молекул сахаров или углеводов, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*".

[00092] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 согласно настоящему изобретению включает VL домен и/или (например, и) VH домен любого из антител против TfR1, выбранных из любой из Таблиц 2-7, и включает константную область, включающую аминокислотные последовательности константных областей молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY любого класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или любого подкласса (например, IgG2a и IgG2b). Неограничивающие примеры константных областей человека описаны в уровне техники, например, см. Kabat E A et al., (1991), выше.

[00093] В некоторых вариантах осуществления средства, связывающиеся с трансферриновым рецептором, например антитела против TfR1, могут направленно воздействовать на мышечную клетку и/или (например, и) опосредовать транспорт средства через гематоэнцефалитический барьер (например, в клетку ЦНС). Трансферриновые рецепторы являются интернализирующимися рецепторами клеточной поверхности, которые переносят трансферрин через клеточную мембрану и участвуют в регуляции и гомеостазе внутриклеточных уровней железа. В некоторых аспектах настоящего изобретения представлены связывающие трансферриновый рецептор белки, которые способны связываться с трансферриновым рецептором. Антитела, которые связываются, например специфично связываются, с трансферриновым рецептором, могут интернализироваться в клетку, например, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, при связывании с трансферриновым рецептором.

[00094] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены гуманизированные антитела, которые связываются с трансферриновым рецептором с высокой специфичностью и аффинностью. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, специфично

связывается с любым внеклеточным эпитопом трансферринового рецептора или эпитопом, который становится доступным для взаимодействия с антителом. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, специфично связываются с трансферриновым рецептором человека, не относящихся к человеку приматов, мыши, крысы и т.д. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с трансферриновым рецептором человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом трансферринового рецептора человека или не относящегося к человеку примата, как представлено в SEQ ID NO: 105-108. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, связывается с аминокислотным сегментом, соответствующим аминокислотам 90-96 трансферринового рецептора человека, как представлено в SEQ ID NO: 105, который не присутствует в апикальном домене трансферринового рецептора. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1, но не связываются с TfR2.

[00095] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 специфично связывает TfR1 (например, TfR1 человека или не относящегося к человеку примата) с аффинностью связывания (например, как указано значением  $K_d$ ) по меньшей мере приблизительно  $10 \text{ M}^{-4}$ ,  $10 \text{ M}^{-5}$ ,  $10 \text{ M}^{-6}$ ,  $10 \text{ M}^{-7}$ ,  $10 \text{ M}^{-8}$ ,  $10 \text{ M}^{-9}$ ,  $10 \text{ M}^{-10}$ ,  $10 \text{ M}^{-11}$ ,  $10 \text{ M}^{-12}$ ,  $10 \text{ M}^{-13}$  или меньше. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1 с  $KD$  субнанолярного диапазона. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, селективно связываются с трансферриновым рецептором 1 (TfR1), но не связываются с трансферриновым рецептором 2 (TfR2). В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, связываются с TfR1 человека и TfR1 яванского макака (например, с  $K_d$   $10 \text{ M}^{-7}$ ,  $10 \text{ M}^{-8}$ ,  $10 \text{ M}^{-9}$ ,  $10 \text{ M}^{-10}$ ,  $10 \text{ M}^{-11}$ ,  $10 \text{ M}^{-12}$ ,  $10 \text{ M}^{-13}$  или меньше), но не связываются с TfR1 мыши. Аффинность и кинетику связывания антитела против TfR1 можно определить с помощью любого подходящего метода, в том числе, без ограничения, биосенсорной технологии (например, ОСТЕТ или VIACORE). В некоторых вариантах осуществления связывание любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, не конкурирует со связыванием или не ингибирует связывание трансферрина с TfR1. В некоторых вариантах осуществления связывание любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, не конкурирует со связыванием или не ингибирует связывание HFE-бета-2-микроглобулина с TfR1.

[00096] Неограничивающие примеры антител против TfR1 представлены в Таблице 2.

**Таблица 2. Примеры антител против TfR1**

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
3-A4	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPENGDT (SEQ ID NO: 2)	WIDPENGDT EYASKF QD (SEQ ID NO: 8)	ENG (SEQ ID NO: 13)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPENGDT EYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 17)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54T*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPETGDT (SEQ ID NO: 19)	WIDPETGDTEYASKF QD (SEQ ID NO: 20)	ETG (SEQ ID NO: 21)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPETGDTEYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRGLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 22)		
	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFLQRPQSPQLLIYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-A4 N54S*	CDR-H1	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 1)	DDYMY (SEQ ID NO: 7)	GFNIKDD (SEQ ID NO: 12)
	CDR-H2	IDPESGDT (SEQ ID NO: 23)	WIDPESGDTEYASKF QD (SEQ ID NO: 24)	ESG (SEQ ID NO: 25)
	CDR-H3	TLWLRRGLDY (SEQ ID NO: 3)	WLRRGLDY (SEQ ID NO: 9)	LRRGLD (SEQ ID NO: 14)
	CDR-L1	KSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 4)	RSSKSLLSHNGYTYLF (SEQ ID NO: 10)	SKSLLSHNGYTY (SEQ ID NO: 15)
	CDR-L2	RMS (SEQ ID NO: 5)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 11)	RMS (SEQ ID NO: 5)
	CDR-L3	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 6)	HLEYPF (SEQ ID NO: 16)

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
	VH	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMYWVKQRPEQGL EWIGWIDPESGDTEYASKFQDKATVTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCTLWLRRLDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 26)		
	VL	DIVMTQAAPSPVPTPGESVSISCRSSKLLHSNGYTYLFWFLQRPQGS PQLLIYRMSNLAGVPDFRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)		
3-M12	CDR-H1	GYSITSGYY (SEQ ID NO: 27)	SGYYWN (SEQ ID NO: 33)	GYSITSGY (SEQ ID NO: 38)
	CDR-H2	ITFDGAN (SEQ ID NO: 28)	YITFDGANNYNPSLKN (SEQ ID NO: 34)	FDG (SEQ ID NO: 39)
	CDR-H3	TRSSYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 29)	SSYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 35)	SYDYDVLDDY (SEQ ID NO: 40)
	CDR-L1	QDISNF (SEQ ID NO: 30)	RASQDISNFLN (SEQ ID NO: 36)	SQDISNF (SEQ ID NO: 41)
	CDR-L2	YTS (SEQ ID NO: 31)	YTSRLHS (SEQ ID NO: 37)	YTS (SEQ ID NO: 31)
	CDR-L3	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	QQGHTLPYT (SEQ ID NO: 32)	GHTLPY (SEQ ID NO: 42)
	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLE WMGYITFDGANNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSVTTEDTATY YCTRSSYDYDVLDDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 43)		
	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNFLNWWYQQRPDGTVKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFSLTVSNLEQEDIATYFCQQGHTLPY TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 44)		
5-H12	CDR-H1	GYSFTDYC (SEQ ID NO: 45)	DYCIN (SEQ ID NO: 51)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYCINWVNQRPGQGLEW IGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVY FCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 61)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33Y*	CDR-H1	GYSFTDYY (SEQ ID NO: 63)	DYYIN (SEQ ID NO: 64)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)

Ат	система нумерации	IMGT	Кабат	Чотиа
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYINWVNQRPGQGLE WIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 65)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWHYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
5-H12 C33D*	CDR-H1	GYSFTDYD (SEQ ID NO: 66)	DYDIN (SEQ ID NO: 67)	GYSFTDY (SEQ ID NO: 56)
	CDR-H2	IYPGSGNT (SEQ ID NO: 46)	WIYPGSGNTRYSERFKG (SEQ ID NO: 52)	GSG (SEQ ID NO: 57)
	CDR-H3	AREDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 47)	EDYYPYHGMDY (SEQ ID NO: 53)	DYYPYHGMD (SEQ ID NO: 58)
	CDR-L1	ESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 48)	RASESVDGYDNSFMH (SEQ ID NO: 54)	SESVDGYDNSF (SEQ ID NO: 59)
	CDR-L2	RAS (SEQ ID NO: 49)	RASNLES (SEQ ID NO: 55)	RAS (SEQ ID NO: 49)
	CDR-L3	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	QQSSEDPWT (SEQ ID NO: 50)	SSEDPW (SEQ ID NO: 60)
	VH	QIQLQQSGPELVRPGASVKISCKASGYSFTDYDINWVNQRPGQGLE WIGWIYPGSGNTRYSERFKGKATLTVDTSSNTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAREDYYPYHGMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 68)		
	VL	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDGYDNSFMHWHYQQKPGQP PKLLIFRASNLESGIPARFSGSGSRTDFLTINPVEAADVATYYCQQSS EDPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 62)		
Против TfR клонируются 8	CDR-H1	GYSFTSYW (SEQ ID NO: 138)	SYWIG (SEQ ID NO: 144)	GYSFTSY (SEQ ID NO: 149)
	CDR-H2	IYPGSDT (SEQ ID NO: 139)	IIYPGSDTRYSPSFQ GQ (SEQ ID NO: 145)	GDS (SEQ ID NO: 150)
	CDR-H3	ARFPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 140)	FPYDSSGYYSFDY (SEQ ID NO: 146)	PYDSSGYYSFD (SEQ ID NO: 151)
	CDR-L1	QSISSY (SEQ ID NO: 141)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 147)	QSISSY (SEQ ID NO: 152)
	CDR-L2	AAS (SEQ ID NO: 142)	AASSLQS (SEQ ID NO: 148)	AAS (SEQ ID NO: 142)
	CDR-L3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 143)	SYSTPL (SEQ ID NO: 153)

\* положения мутаций в соответствующих последовательностях VH, содержащих мутации, соответствуют нумерации Кабата

[00097] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения является гуманизированным вариантом любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1

настоящего изобретения включает CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, которые являются такими же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в любом из антител против TfR1, представленных в Таблице 2, и включает гуманизованную переменную область тяжелой цепи и/или (например, и) гуманизованную переменную область легкой цепи.

[00098] Примеры аминокислотных последовательностей антител против TfR1, описанных в настоящем документе, представлены в Таблице 3.

**Таблица 3. Варибельные области антител против TfR1**

<b>Антитело</b>	<b>Аминокислотная последовательность варибельной области**</b>
3A4 VH3 (N54T*)/Vk4	V <sub>H</sub> : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK <b>DDYMYWVRQPPGKGL</b> EWIG <b>WIDPETGDTEYASKFQDR</b> VTVTADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTL <b>WLRRLDYWGQGL</b> VTVSS (SEQ ID NO: 69)
	V <sub>L</sub> : DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK <b>SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ</b> SPRLLIYRMSN <b>LAGV</b> PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC <b>MQHLEYPFTFGGGTKVEIK</b> (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3 (N54S*)/Vk4	V <sub>H</sub> : EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK <b>DDYMYWVRQPPGKGL</b> EWIG <b>WIDPESGDTEYASKFQDR</b> VTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT AVYYCTL <b>WLRRLDYWGQGL</b> VTVSS (SEQ ID NO: 71)
	V <sub>L</sub> : DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK <b>SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ</b> SPRLLIYRMSN <b>LAGV</b> PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC <b>MQHLEYPFTFGGGTKVEIK</b> (SEQ ID NO: 70)
3A4 VH3/Vk4	VH: EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCTASGFNIK <b>DDYMYWVRQPPGKGL</b> EWIG <b>WIDPENG</b> DTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED TAVYYCTL <b>WLRRLDYWGQGL</b> VTVSS (SEQ ID NO: 72)
	VL: DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSK <b>SLLHSNGYTYLFWFQQRPGQ</b> SPRLLIYRMSN <b>LAGV</b> PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC <b>MQHLEYPFTFGGGTKVEIK</b> (SEQ ID NO: 70)
3M12 VH3/Vk2	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTL <b>SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</b> EWMGYITFDGANNYN <b>PSLKNRVSISRDT</b> SKNQFSLKLSSVTAEDTA TYYCTR <b>SSYDYD</b> VLDYWGQGT <b>TVT</b> VSS (SEQ ID NO: 73)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <b>QDISN</b> FLN <b>WYQQKPGQP</b> VKLL IYY <b>TSRLHSGVPSR</b> FSGSGSGTDFTLTISS <b>LQPEDFATYFCQQGHTLP</b> <b>YTFGQGTKLEIK</b> (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH3/Vk3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTL <b>SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</b> EWMGYITFDGANNYN <b>PSLKNRVSISRDT</b> SKNQFSLKLSSVTAEDTA TYYCTR <b>SSYDYD</b> VLDYWGQGT <b>TVT</b> VSS (SEQ ID NO: 73)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <b>QDISN</b> FLN <b>WYQQKPGQP</b> VKLL IYY <b>TSRLHSGVPSR</b> FSGSGSGTDFTLTISS <b>LQPEDFATYYCQQGHTL</b> <b>PYTFGQGTKLEIK</b> (SEQ ID NO: 75)

3M12 VH4/Vκ2	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT YYCTRSSYD <b>YDVLDY</b> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <b>QDISN</b> FLNHWYQQKPGQPVKLL IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYFC <b>QQGHTLP</b> YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 74)
3M12 VH4/Vκ3	VH: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVISRDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAT YYCTRSSYD <b>YDVLDY</b> WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 76)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <b>QDISN</b> FLNHWYQQKPGQPVKLL IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <b>QQGHTL</b> PYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 75)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ3	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD <b>YYIN</b> WVRQAPGQGL EWMGWIY <b>PGSGNTRYSERFKGR</b> VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE <b>DYYPYHGMDY</b> WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASE <b>SVDGYDNS</b> FMHWYQQKPG QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISSLQAEDVAVYYC <b>Q</b> <b>QSS</b> EDPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 78)
5H12 VH5 (C33D*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD <b>YDIN</b> WVRQAPGQGL EWMGWIY <b>PGSGNTRYSERFKGR</b> VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE <b>DYYPYHGMDY</b> WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 79)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE <b>SVDGYDNS</b> FMHWYQQKPG QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC <b>Q</b> <b>QSS</b> EDPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 80)
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTD <b>YYIN</b> WVRQAPGQGL EWMGWIY <b>PGSGNTRYSERFKGR</b> VTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARE <b>DYYPYHGMDY</b> WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 77)
	VL: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASE <b>SVDGYDNS</b> FMHWYQQKPG QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC <b>Q</b> <b>QSS</b> EDPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 80)
Клон 8 антитела против TfR	VH: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT <b>SYWIG</b> WVRQMPGKGL EWMG <b>IIYPGDS</b> TRYSP <b>SFQGQ</b> VTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCAR <b>FPYDSSGYYSFDY</b> WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 154)
	VL: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS <b>QSISSYL</b> NHWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <b>QQSYSTP</b> LTFGGG <b>TKVEIK</b> (SEQ ID NO: 155)

*\*положения мутаций в соответствующих последовательностях VH, содержащих мутации, соответствуют нумерации Кабата*

*\*\* CDR-области, соответствующие системе нумерации Кабата, выделены*

*жирным шрифтом*

[00099] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и включает одну или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) вариаций аминокислот в каркасных областях по сравнению с соответствующей VH, представленной в Таблице 3. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VL, включающую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и включает одну или больше (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) вариаций аминокислот в каркасных областях по сравнению с соответствующей VL, представленной в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления VH антитела против TfR1 является гуманизированной VH, и/или VL антитела против TfR1 является гуманизированной VL.

[000100] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70% (например, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99%) идентична по каркасным областям в сравнении с соответствующей VH, представленной в Таблице 3. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VL, включающую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител против TfR1, представленных в Таблице 3, и включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70% (например, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99%) идентична по каркасным областям в сравнении с соответствующей VL, представленной в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления VH антитела против TfR1 является гуманизированной VH, и/или VL антитела против TfR1 является гуманизированной VL.

[000101] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[000102] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[000103] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[000104] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 73, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[000105] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[000106] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[000107] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[000108] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

[000109] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[000110] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[000111] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155.

[000112] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является полноразмерным IgG, который может включать константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь любого из антител против TfR1, как описано в настоящем документе, может включать константную область тяжелой цепи (CH) или ее часть (например, CH1, CH2, CH3 или их комбинацию). Константная область тяжелой цепи может иметь любое подходящее происхождение, например, человека, мыши, крысы или кролика. В одном определенном примере константная область тяжелой цепи происходит из IgG человека (гамма тяжелой цепи), например, IgG1, IgG2 или IgG4. Пример константной области IgG1 человека приведен ниже:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP  
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP  
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY  
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK  
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81).

[000113] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, включает мутантную константную

область IgG1 человека. Например, введение мутаций LALA (мутант, полученный из mAb b12, которое было подвергнуто мутации с заменой в нижнем домене шарнирной области остатков Leu234 и Leu 235 на Ala234 и Ala235) в CH2 домен человеческого IgG1, как известно, уменьшает связывание с Fcγ-рецептором (Bruhns, P., et al . (2009) and Xu, D. et al. (2000)). Мутантная константная область IgG1 человека приведена ниже (мутации выделены жирным шрифтом и подчеркнуты):

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP  
**EA**AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 82)

[000114] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может дополнительно включать константную область легкой цепи (CL), которая может быть любой CL, известной в данной области. В некоторых примерах CL относится к легкой цепи каппа. В других примерах CL относится к легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления CL относится к легкой цепи каппа, последовательность которой представлена ниже:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQE  
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
NO: 83)

[000115] Другие константные области тяжелой и легкой цепи антител известны в уровне техники, например, представлены в базе данных IMGT ([www.imgt.org](http://www.imgt.org)) или на сайте [www.vbase2.org/vbstat.php](http://www.vbase2.org/vbstat.php), которые включены в настоящий документ посредством отсылок.

[000116] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 81 или SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 81 или SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 81. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе,

включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 82.

[000117] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, как перечислено в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 83.

[000118] Примеры аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи IgG описанных антител против TfR1 представлены в Таблице 4 ниже.

**Таблица 4. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи примеров IgG против TfR1**

Антитело	Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи IgG**
3A4 VH3 (N54T*)/Vκ4	Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа) <u>EVQLVQSGSELKKPGASVKV SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCTLWLRRGLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST</u> SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLT CLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)
	Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа) <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGQ</u> <u>SPRLLIYRMSNLAGSVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u> <u>MOHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u> LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)

<p>3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>EVQLVQSGSELKKPGASVKV</u><u>SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u>  <u>EWIGWIDPESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u>  <u>TAVYYCTLWLRRLDYGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST</u>  SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS  LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP  CPARELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  86)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGQ</u>  <u>SPRLLIYRMSNLASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u>  <u>MOHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u>  LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT  LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
<p>3A4 VH3/Vκ4</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>EVQLVQSGSELKKPGASVKV</u><u>SCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u>  <u>EWIGWIDPENG DTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSED</u>  <u>TAVYYCTLWLRRLDYGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST</u>  SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS  LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP  CPARELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  87)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSKSLLSHNGYTYLFWFQORPGQ</u>  <u>SPRLLIYRMSNLASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC</u>  <u>MOHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</u>  LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT  LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
<p>3M12 VH3/Vκ2</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u><u>SLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u>  <u>EWMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTA</u>  <u>TYCYTRSSYDYDVL DYGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS</u>  GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS  SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC  PARELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  CKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC  LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  KSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 88)</p>

	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u>  <u>LIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYFCOOGHT</u>  <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u>  PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY  EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>
3M12 VH3/Vк3	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u>  <u>EWMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTA</u>  <u>TYYCTRSSYDYDVLVDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTG</u>  GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC  PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  KSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 88)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u>  <u>LIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOOGHT</u>  <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u>  PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY  EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</p>
3M12 VH4/Vк2	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u>  <u>EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u>  <u>YYCTRSSYDYDVLVDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP  APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC  KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  SRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 91)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u>  <u>LIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYFCOOGHT</u>  <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u>  PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY  EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>

<p>3M12 VH4/Vк3</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL</u>  <u>EWIGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u>  <u>YYCTRSSYDYDVLDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP  APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC  KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  SRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 91)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASODISNFLNWFYQOKPGQPVKL</u>  <u>LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOQHT</u>  <u>LPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u>  PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY  EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</p>
<p>5H12 VH5 (C33Y*)/Vк3</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSED</u>  <u>TAVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u>  KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  EYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  VDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  92)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEVDGYDNSFMHWYQOKPG</u>  <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYC</u>  <u>QOSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u>  LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL  SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)</p>
<p>5H12 VH5 (C33D*)/Vк4</p>	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYDINWVRQAPGQGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSED</u>  <u>TAVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u>  KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  EYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  VDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  94)</p>

	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u>  <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSDFTLTISSLOAEDVAVYYC</u>  <u>QOSSEDPWTFGOGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u>  LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL  SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с константной областью человеческого IgG1 дикого типа)  <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYYINWVRQAPGQGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSED</u>  <u>TAVYYCAREDYYPYHGM DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u>  KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:  92)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u>  <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSDFTLTISSLOAEDVAVYYC</u>  <u>QOSSEDPWTFGOGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL</u>  LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL  SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
Клон 8 антитела против TfR	<p>VH:  <u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u>  <u>EWMGIIYPGDS DTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT</u>  <u>AMYYCARFPYDSSGYYSFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS</u>  KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT  VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:  156)</p> <p>VL:  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLL</u>  <u>IYAASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTLTISSLOPEDFATYICQOQSYSTP</u>  <u>LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR</u>  EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL  SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)</p>

*\*положения мутации соответствуют нумерации по Кабату соответствующих последовательностей VH, содержащих мутации*

*\*\* CDR согласно системе нумерации Кабата выделены жирным шрифтом; последовательности VH/VL подчеркнуты*

[000119] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5,

4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с тяжелой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает легкую цепь, включающую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с легкой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000120] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 84, 86, 87, 88, 91, 92, 94 и 156. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000121] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000122] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000123] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000124] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000125] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 90.

[000126] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000127] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

[000128] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

[000129] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000130] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000131] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157.

[000132] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент интактного антитела (полноразмерного антитела). Антигенсвязывающий фрагмент интактного антитела (полноразмерного антитела) может быть получен стандартными методами (например, рекомбинантно или при расщеплении константной области тяжелой цепи полноразмерного IgG ферментом, таким как папаин). Например, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты могут быть получены при расщеплении пепсином или папаином молекулы антитела, и Fab-фрагменты могут быть получены при восстановлении дисульфидных связей F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи в Fab-фрагменте антитела против TfR1, описанного в настоящем документе, включает аминокислотную последовательность:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT (SEQ ID  
NO: 96)

[000133] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в

настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленных в Таблице 3, или их любых вариантов, и константную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленную в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую любую из VH, перечисленную в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 96.

[000134] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, которая содержит не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую любую из VL, перечисленных в Таблице 3, или их любые варианты, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 83.

[000135] Примеры аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи Fab описанных антител против TfR1 представлены в Таблице 5 ниже.

**Таблица 5. Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи примеров Fab-фрагментов против TfR1**

<b>Антитело</b>	<b>Последовательности тяжелой цепи/легкой цепи Fab**</b>
3A4 VH3 (N54T*)/Vκ4	Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека) <u>EVQLVQSGSELKPGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u> <u>EWIGWIDPETGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT</u> <u>AVYYCTLWLRRLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 97)

	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISICRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u>  <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u>  <b>OHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</b>  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3A4 VH3 (N54S*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u>  <u>EWIGWIDPESGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT</u>  <u>AVYYCTLWLRRLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 98)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISICRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u>  <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u>  <b>OHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</b>  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3A4 VH3/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>EVQLVQSGSELKKGASVKVSCTASGFNIKDDYMYWVRQPPGKGL</u>  <u>EWIGWIDPENGDTEYASKFQDRVTVTADTSTNTAYMELSSLRSEDT</u>  <u>AVYYCTLWLRRLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 99)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISICRSSKSLLSNGYTYLFWFOORPGQ</u>  <u>SPRLLIYRMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM</u>  <b>OHLEYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</b>  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)</p>
3M12 VH3/Vκ2	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u>  <u>WMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u>  <u>YYCTRSSYDYYDVLVDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 100)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWFYQOKPGQPVKLL</u>  <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYFCQOQHTLP</u>  <u>YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE</u>  AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKH  KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>
3M12 VH3/Vκ3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCSVTGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLE</u>  <u>WMGYITFDGANNYNPSLKNRVSISRDTSKNQFSLKLSVTAEDTAT</u>  <u>YYCTRSSYDYYDVLVDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u>  GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 100)</p>

	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLN</u><u>WYQOKPGOPVKLL</u>  <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTL</u><u>TISSLOPEDFATYYCOOGHTLP</u>  <u>YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u><u>VCLLN</u><u>NFYPRE</u>  AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</p>
3M12 VH4/Vк2	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u><u>SLTCTV</u><u>TGYSITSGYYWNWIR</u><u>QPPGKGLE</u>  <u>WIGYITFDGANNYNPSL</u><u>KNRVSISRDT</u><u>SKNQFSLK</u><u>LSVTAEDTATY</u>  <u>YCTRSSYD</u><u>YDVL</u><u>DYWGQGT</u><u>TVT</u><u>VSSASTK</u><u>GPSVFPL</u><u>APSSK</u><u>STSGGT</u>  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 101)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLN</u><u>WYQOKPGOPVKLL</u>  <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTL</u><u>TISSLOPEDFATYFCOOGHTLP</u>  <u>YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u><u>VCLLN</u><u>NFYPRE</u>  AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)</p>
3M12 VH4/Vк3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u><u>SLTCTV</u><u>TGYSITSGYYWNWIR</u><u>QPPGKGLE</u>  <u>WIGYITFDGANNYNPSL</u><u>KNRVSISRDT</u><u>SKNQFSLK</u><u>LSVTAEDTATY</u>  <u>YCTRSSYD</u><u>YDVL</u><u>DYWGQGT</u><u>TVT</u><u>VSSASTK</u><u>GPSVFPL</u><u>APSSK</u><u>STSGGT</u>  AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID  NO: 101)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLN</u><u>WYQOKPGOPVKLL</u>  <u>IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTL</u><u>TISSLOPEDFATYYCOOGHTLP</u>  <u>YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u><u>VCLLN</u><u>NFYPRE</u>  AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 90)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/Vк3	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVK</u><u>VCKASGYSFTDY</u><u>YINWVRQAPGQGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSER</u><u>FKGRVTITRD</u><u>TSA</u><u>STAYMELSSLR</u><u>SEDT</u>  <u>AVYYCARE</u><u>DYYPYHGMDY</u><u>WGQGL</u><u>TVT</u><u>VSSASTK</u><u>GPSVFPL</u><u>APSSK</u>  STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  (SEQ ID NO: 102)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)  <u>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASE</u><u>SVDGYD</u><u>NSFMHWYQOKPGQ</u>  <u>PPKLLIFRASNLESGVPDR</u><u>FSGSGSRTDFTL</u><u>TISSLOAEDVA</u><u>VYYCQQ</u>  <u>SSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u><u>VCLLN</u>  NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSK  ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)</p>
5H12 VH5 (C33D*)/Vк4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)  <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVK</u><u>VCKASGYSFTDY</u><u>DINWVRQAPGQGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSER</u><u>FKGRVTITRD</u><u>TSA</u><u>STAYMELSSLR</u><u>SEDT</u>  <u>AVYYCARE</u><u>DYYPYHGMDY</u><u>WGQGL</u><u>TVT</u><u>VSSASTK</u><u>GPSVFPL</u><u>APSSK</u>  STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  (SEQ ID NO: 103)</p>

	<p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)</p> <p><u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u>  <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCO</u>  <b>OSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</b>  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
5H12 VH5 (C33Y*)/Vκ4	<p>Тяжелая цепь (с неполной константной областью IgG1 человека)</p> <p><u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYSFTDYYINWVRQAPGOGL</u>  <u>EWMGWIYPGSGNTRYSERFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDT</u>  <u>AVYYCAREDYYPYHGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u>  STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  (SEQ ID NO: 102)</p> <p>Легкая цепь (с константной областью легкой цепи каппа)</p> <p><u>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDGYDNSFMHWYQOKPG</u>  <u>QPPKLLIFRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCO</u>  <b>OSSEDPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL</b>  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLS  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)</p>
Вариант 1 клона 8 антитела против Tfr	<p>VH:</p> <p><u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u>  <u>EWMGIYPGDS DTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTA</u>  <u>MYYCAREFPYDSSGYYSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u>  STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC  P (SEQ ID NO: 158)</p> <p>VL:</p> <p><u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI</u>  <u>YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCOQSYSTPL</u>  <u>TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u>  KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHK  VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)</p>
Вариант 2 клона 8 антитела против Tfr	<p>VH:</p> <p><u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL</u>  <u>EWMGIYPGDS DTRYSPSFOGQVTISADKSISTAYLOWSSLKASDTA</u>  <u>MYYCAREFPYDSSGYYSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK</u>  STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  (SEQ ID NO: 159)</p> <p>VL:</p> <p><u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI</u>  <u>YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCOQSYSTPL</u>  <u>TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u>  KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHK  VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)</p>

*\*положения мутаций соответствуют нумерации по Кабату соответствующих последовательностей VH, содержащих мутации*

*\*\* CDR согласно системе нумерации Кабата выделены жирным шрифтом; последовательности VH/VL подчеркнуты*

[000136] В некоторых вариантах осуществления антитело против Tfr1 настоящего

изобретения включает тяжелую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с тяжелой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает легкую цепь, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с легкой цепью, представленной в любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000137] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75% (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 97-103, 158 и 159. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 85, 89, 90, 93, 95 и 157.

[000138] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000139] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000140] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

[000141] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000142] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 90.

[000143] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000144] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

[000145] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

[000146] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000147] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[000148] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157.

[000149] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157.

*Другие известные антитела против TfR1*

[000150] Любые другие подходящие антитела против TfR1, известные в данной области, могут использоваться в качестве нацеленного на мышцы средства в комплексах, раскрытых в настоящем документе. Примеры известных антител против TfR1, включая соответствующие ссылки и связываемые эпитопы, перечислены в Таблице 6. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 включает области определения комплементарности (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) любого из антител против TfR1, представленного в настоящем документе, например, антител против TfR1, перечисленных в Таблице 6.

**Таблица 6 - Список клонов антител против TfR1, включая соответствующие ссылки и информацию по связываемым эпитопам.**

Название клона антитела	Ссылка(и)	Эпитоп/примечания
ОКТ9	Патент США 4,364,934, поданный 12/4/1979 под названием "MONOCLONAL ANTIBODY TO A HUMAN EARLY THYMOCYTE ANTIGEN AND METHODS FOR PREPARING SAME" Schneider C. et al. "Structural features of the cell surface receptor for transferrin that is recognized by the monoclonal antibody OKT9". J Biol Chem. 1982, 257:14, 8516-8522.	Апикальный домен TfR1 (остатки 305-366 последовательности TfR1 человека XM_052730.3, доступной в GenBank)
(JCR) Клон M11 Клон M23 Клон M27 Клон B84	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WO 2015/098989, поданная 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier"</li> <li>• Патент США 9,994,641, поданный 12/24/2014, "Novel anti-Transferrin receptor antibody that passes through blood-brain barrier"</li> </ul>	Апикальный домен (остатки 230-244 и 326-347 TfR1) и протеаза-подобный домен (остатки 461-473)
(Genentech) 7A4, 8A2, 15D2, 10D11, 7B10, 15G11, 16G5, 13C3, 16G4, 16F6, 7G7, 4C2, 1B12, и 13D4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WO 2016/081643, filed 5/26/2016, entitled "ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND METHODS OF USE"</li> <li>• Патент США 9,708,406, поданный 5/20/2014, "Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use"</li> </ul>	Апикальный домен и неапикальные области
(Armagen) 8D3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lee et al. "Targeting Rat Anti-Mouse Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies through Blood-Brain Barrier in Mouse" 2000, J Pharmacol. Exp. Ther., 292: 1048-1052.</li> <li>• Заявка на патент США 2010/077498, поданная 9/11/2008 под названием "COMPOSITIONS AND METHODS FOR BLOOD-BRAIN BARRIER DELIVERY IN THE MOUSE"</li> </ul>	
OX26	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haobam, B. et al. 2014. Rab17-mediated recycling endosomes contribute to autophagosome formation in response to Group A Streptococcus invasion. Cellular microbiology. 16: 1806-21.</li> </ul>	
DF1513	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortiz-Zapater E et al. Trafficking of the human transferrin receptor in plant cells: effects of tyrphostin A23 and brefeldin A. Plant J 48:757-70 (2006).</li> </ul>	

1A1B2, 66IG10, MEM-189, JF0956, 29806, 1A1B2, TFRC/1818, 1E6, 66Ig10, TFRC/1059, Q1/71, 23D10, 13E4, TFRC/1149, ER-MP21, YTA74.4, BU54, 2B6, RI7 217	• Доступные в продаже антитела против рецептора трансферрина.	Novus Biologicals 8100 Southpark Way, A-8 Littleton CO 80120				
(От INSERM) BA120g	• Заявка на патент США 2011/0311544A1, поданная 6/15/2005 под названием "ANTI-CD71 MONOCLONAL ANTIBODIES AND USES THEREOF FOR TREATING MALIGNANT TUMOR CELLS"	Не конкурирует с ОКТ9				
LUCA31	• Патент США 7,572,895, поданный 6/7/2004 под названием "TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES"	"Эпитоп LUCA31"				
(Институт Солка) B3/25 T58/30	• Trowbridge, I.S. et al. "Anti-transferrin receptor monoclonal antibody and toxin-antibody conjugates affect growth of human tumour cells". Nature, 1981, volume 294, pages 171-173					
R17 217.1.3, 5E9C11, ОКТ9 (клон BE0023)	• Доступные в продаже антитела против рецептора трансферрина.	BioXcell 10 Technology Dr., Suite 2B West Lebanon, NH 03784-1671 USA				
BK19.9, B3/25, T56/14 и T58/1	• Gatter, K.C. et al. "Transferrin receptors in human tissues: their distribution and possible clinical relevance". J Clin Pathol. 1983 May; 36(5):539-45.					
Антитело против TfR1						
Дополнительные SEQ ID NO антител против TfR1						
CDRH1 (SEQ ID NO: 372)		VH/VL	CDR1	CDR2	CDR3	
CDRH2 (SEQ ID NO: 373)		VH1	387	380	381	374
CDRH3 (SEQ ID NO: 374)		VH2	388	380	382	374
CDRL1 (SEQ ID NO: 375)		VH3	389	380	383	374
CDRL2 (SEQ ID NO: 376)		VH4	390	380	382	374
CDRL3 (SEQ ID NO: 377)		VL1	391	375	376	115
VH (SEQ ID NO: 378)		VL2	392	375	376	115
VL (SEQ ID NO: 379)		VL3	393	375	384	377
		VL4	394	385	386	377

[000151] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 настоящего изобретения включают одну или больше аминокислотных последовательностей CDR-H (например, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) из любого из антител против TfR1, выбранных из

Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 включают CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные для любого из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 включают CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные для любого из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000152] В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 согласно изобретению включают любое антитело, включающее переменный домен тяжелой цепи и/или (например, и) переменный домен легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитела против TfR1 согласно изобретению включают любое антитело, включающее пары переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000153] В аспектах изобретения предложены антитела против TfR1, имеющие аминокислотную последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH) и/или (например, и) переменного домена легкой цепи (VL), гомологичную любой из описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 включает последовательность переменного домена тяжелой цепи или последовательность переменного домена легкой цепи, которая по меньшей мере на 75% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) идентична последовательности переменного домена тяжелой цепи и/или любой последовательности переменного домена легкой цепи любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления гомологичные аминокислотные последовательности переменного домена тяжелой цепи и/или (например, и) переменного домена легкой цепи не отличаются ни по одной из CDR-последовательностей, представленных в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления, некоторая степень вариации последовательности (например, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) может наблюдаться в последовательности переменного домена тяжелой цепи и/или (например, и) переменного домена легкой цепи, за исключением любой из последовательностей CDR, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления любое из антител против TfR1, предложенных в настоящем документе, включает последовательность переменного домена тяжелой цепи и последовательность переменного домена легкой цепи, включающую каркасную последовательность, которая по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична каркасной последовательности любого антитела против TfR1, такого как любое из антител против TfR1, выбранных из Таблицы 6.

[000154] Пример антитела к трансферриновому рецептору, которое может применяться в соответствии с настоящим изобретением, описан в публикации международной заявки WO 2016/081643, включенной в настоящий документ посредством отсылки. Аминокислотные последовательности этого антитела представлены в Таблице 7.

**Таблица 7. CDR тяжелой цепи и легкой цепи примера известного антитела против Tfr1**

<b>Тип последовательности</b>	<b>Кабат</b>	<b>Чотиа</b>	<b>Контакт</b>
CDR-H1	SYWMH (SEQ ID NO: 110)	GYTFTSY (SEQ ID NO: 116)	TSYWMH (SEQ ID NO: 118)
CDR-H2	EINPTNGRTNYIEKFKS (SEQ ID NO: 111)	NPTNGR (SEQ ID NO: 117)	WIGEINPTNGRTN (SEQ ID NO: 119)
CDR-H3	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	GTRAYHY (SEQ ID NO: 112)	ARGTRA (SEQ ID NO: 120)
CDR-L1	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	RASDNLYSNLA (SEQ ID NO: 113)	YSNLAWY (SEQ ID NO: 121)
CDR-L2	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	DATNLAD (SEQ ID NO: 114)	LLVYDATNLA (SEQ ID NO: 122)
CDR-L3	QHFWGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFWGTPLT (SEQ ID NO: 115)	QHFWGTPLT (SEQ ID NO: 123)
Мышиная VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 124)		
Мышиная VL	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHFWGTPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 125)		
Гуманизированная VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRAYHYWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 128)		
Гуманизированная VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 129)		
HC химерного полноразмерного IgG1	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGTRAYHYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)		
LC химерного полноразмерного IgG1	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNLYSNLAWYQQKQKSPQLLVYDATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHFWGTPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 133)		

Тип последовательности	Кабат	Чотиа	Контакт
HC полностью человеческого полноразмерного IgG1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ RLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGTRAYHYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)		
LC полностью человеческого полноразмерного IgG1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASDNLYSNLAWYQQKPGKSPK LLVYDATNLAGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYYCQHF WGTPITFGQGTKVEIKRTVAAPSDFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLK KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 135)		
HC химерного Fab	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQ GLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARGTRAYHYWGQGSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CP (SEQ ID NO: 136)		
HC полностью человеческого Fab	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ RLEWIGEINPTNGRTNYIEKFKSRATLTVDKSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGTRAYHYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCP (SEQ ID NO: 137)		

[000155] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, такие же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, показанные в Таблице 7. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, такие же, как CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, показанные в Таблице 7.

[000156] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-L3, которая содержит не больше 3 вариаций аминокислот (например, не больше 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с CDR-L3, как показано в Таблице 7. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-L3, содержащую одну вариацию аминокислоты по сравнению с CDR-L3, как показано в Таблице 7. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-L3 QHFAGTPLT (SEQ ID NO: 126) (согласно системе определения Кабата и Чотиа) или QHFAGTPL (SEQ ID NO: 127) (согласно системе определения Контакт). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 и CDR-L2, такие же, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, показанные в Таблице 7, и включает

CDR-L3 QHFAGTPLT (SEQ ID NO: 126) (согласно системе определения Кабата и Чотиа) или QHFAGTPL (SEQ ID NO: 127) (согласно системе определения Контакт).

[000157] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-области тяжелой цепи, которые в совокупности по меньшей мере на 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичны CDR-областям тяжелой цепи, показанным в Таблице 7. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает CDR-области легкой цепи, которые в совокупности по меньшей мере на 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичны CDR-областям легкой цепи, показанным в Таблице 7.

[000158] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125.

[000159] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129.

[000160] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VH, содержащую не больше 25 вариаций аминокислот (например, не больше 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с VH, представленной в SEQ ID NO: 128. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1 настоящего изобретения включает VL, содержащую не больше 15 вариаций аминокислоты (например, не больше 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 вариации аминокислоты) по сравнению с VL, представленной в SEQ ID NO: 129.

[000161] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 настоящего изобретения является полноразмерным антителом IgG1, которое может включать константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи из человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь любого из антител против TfR1, как описано в настоящем документе, может включать константную область тяжелой цепи (CH) или ее часть (например, CH1, CH2, CH3 или их комбинацию). Константная область тяжелой цепи может иметь любое соответствующее происхождение, например, человека, мыши, крысы или кролика. В одном конкретном примере константная область тяжелой цепи происходит из IgG человека (тяжелой цепи гамма), например, IgG1, IgG2 или IgG4. Пример константной области IgG1 человека приведен ниже:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP  
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY  
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK  
 LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

[000162] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь любого из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может дополнительно включать константную область легкой цепи (CL), которая может быть любой CL, известной в уровне техники. В некоторых примерах CL относится к легкой цепи каппа. В других примерах CL относится к легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления CL относится к легкой цепи каппа, последовательность которой представлена ниже:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  
 SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
 NO: 83)

[000163] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является химерным антителом, включающим тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133.

[000164] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, является полностью человеческим антителом, включающим тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135.

[000165] В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 является антигенсвязывающим фрагментом (Fab) интактного антитела (полноразмерного антитела). В некоторых вариантах осуществления Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137. В альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), Fab против TfR1, описанный в настоящем документе, включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135.

[000166] Антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, могут быть в любой форме антитела, включая, без ограничения, интактные (т.е. полноразмерные) антитела, их антигенсвязывающие фрагменты (такие как Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv), одноцепочечные антитела, биспецифичные антитела или нанотела. В некоторых вариантах

осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv-Fab (например, scFv, слитый с частью константной области). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, представляет собой scFv, слитый с константной областью (например, константной областью человеческого IgG1, как представлено в SEQ ID NO: 81).

[000167] В некоторых вариантах осуществления консервативные мутации могут быть введены в последовательности антитела (например, CDR или каркасные последовательности) в положения, где остатки с малой вероятностью будут участвовать во взаимодействии с антигеном-мишенью (например, трансферриновым рецептором), например, как определяют на основе кристаллической структуры. В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замены) вводят в Fc-область антитела против TfR1, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индекс EU в публикации Кабата)), для изменения одного или больше функциональных свойств антитела, таких как полупериод существования в сыворотке, связывание комплемента, связывание Fc-рецептора и/или (например, и) антигензависимая клеточная цитотоксичность.

[000168] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в шарнирную область Fc-области (домен CH1) таким образом, что число остатков цистеина в шарнирной области изменяется (например, увеличивается или уменьшается), как описано, например, в патенте США 5,677,425. Количество остатков цистеина в шарнирной области домена CH1 можно изменять, например, для облегчения сборки легких и тяжелых цепей, или для изменения (например, повышения или снижения) стабильности антитела или облегчения конъюгирования с линкером.

[000169] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индекс EU в публикации Кабата)), для повышения или снижения аффинности антитела к Fc-рецептору (например, активированному Fc-рецептору) на поверхности эффекторной клетки. Мутации в Fc-области антитела, которые снижают или повышают аффинность антитела к Fc-рецептору, а также способы введения таких мутаций в Fc-рецептор или его фрагмент, известны специалисту в данной области. Примеры мутаций в Fc-рецепторе антитела, которые можно вводить для изменения аффинности антитела к Fc-рецептору, описаны, например, в Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186, патент США 6,737,056 и

Международный номер Публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631, которые включены в настоящий документ посредством отсылки.

[000170] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для изменения (например, уменьшения или увеличения) полупериода существования антитела *in vivo*. См., например, международные публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631; и патенты США 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 и 6,165,745 для получения примеров мутаций, которые изменяют (например, уменьшают или увеличивают) полупериод существования антитела *in vivo*.

[000171] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для уменьшения полупериода существования антитела против TfR1 *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (*m.e.* замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для увеличения полупериода существования антитела *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела могут иметь одну или больше мутаций аминокислот (например, замен) во втором константном домене (CH2) (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) третьем константном домене (CH3) (остатки 341-447 IgG1 человека), с нумерацией согласно индексу EU в публикации Кабата (Kabat E et al., (1991) выше). В некоторых вариантах осуществления константная область IgG1 антитела, описанного в настоящем документе, включает замена метионина (M) на тирозин (Y) в положении 252, замену серина (S) на треонин (T) в положении 254 и замену треонина (T) на глутаминовую кислоту (E) в положении 256 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата. См. патент США 7,658,921, включенный в настоящий документ посредством отсылки. Как было показано, этот тип мутантного IgG, обозначенный как "YTE мутант", показал в четыре раза увеличенный полупериод существования по сравнению с версиями дикого типа того же антитела (см. Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). В некоторых вариантах осуществления антитело включает константный домен IgG, включающий одну, две, три или больше замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата.

[000172] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше замен аминокислот вводят в константный домен Fc-области IgG для изменения эффекторной функции(й) антитела против TfR1. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменяется, может быть, например, Fc-рецептором или C1 компонентом комплемента. Этот подход более подробно описан в патентах США 5,624,821 и 5,648,260. В некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или других способов) домена константной области могут уменьшать связывание

циркулирующего антитела с Fc-рецептором, что повышает локализацию в опухоли. См., например, патенты США 5,585,097 и 8,591,886 для получения описания мутаций, которые приводят к удалению или инактивации константного домена и, таким образом, повышению локализации в опухоли. В некоторых вариантах осуществления одна или больше замен аминокислот могут быть введены в Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, для удаления потенциальных сайтов гликозилирования на Fc-области, что может уменьшить связывание с Fc-рецептором (см., например, Shields R L et al., (2001) *J Biol Chem* 276: 6591-604).

[000173] В некоторых вариантах осуществления одна или больше аминокислот в константной области антитела против TfR1, описанного в настоящем документе, могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что антитело имеет измененное связывание C1q и/или (например, и) сниженную или отсутствующую комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход более подробно описан в патенте США 6,194,551 (Idusogie et al.). В некоторых вариантах осуществления один или больше аминокислотных остатков в N-концевой области CH2 домена антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы изменить способность антитела связывать комплемент. Этот подход также описан в международной публикации WO 94/29351. В некоторых вариантах осуществления Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы увеличить способность антитела опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или (например, и) увеличить аффинность антитела к Fcγ-рецептору. Данный подход также описан в международной публикации WO 00/42072.

[000174] В некоторых вариантах осуществления последовательность(и) переменного(ых) домена(ов) тяжелой и/или (например, и) легкой цепи антител, предложенных в настоящем документе, может использоваться для получения, например, антител с перевитыми CDR-областями, химерных, гуманизированных или составных человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов, как описано в другой части настоящего документа. Как известно среднему специалисту в данной области, любые варианты, с перевитыми CDR-областями, химерные, гуманизированные или составные антитела, полученные на основе любого из антител, предложенных в настоящем документе, могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и будут сохранять способность специфично связывать трансферриновый рецептор, причем такое вариантное, с перевитыми CDR-областями, химерное, гуманизированное или составное антитело будет иметь по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или большее связывание с трансферриновым рецептором по сравнению с исходным антителом, из которого оно получено.

[000175] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, включают мутации, придающие антителам нужные свойства. Например, чтобы избежать потенциальных осложнений из-за обмена Fab-плечами,

который, как известно, происходит в случае нативных мАт IgG4, антитела, предложенные в настоящем документе, могут включать стабилизирующую мутацию 'Adair' (Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody", Mol Immunol 30, 105-108; 1993), где серин 228 (нумерация EU; остаток 241 согласно нумерации Кабата) превращен в пролин, что дает IgG1-подобную последовательность шарнирной области. Таким образом, любое из антител может включать стабилизирующую мутацию 'Adair'.

[000176] В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано, например, модифицировано путем гликозилирования, фосфорилирования, сумоилирования и/или (например, и) метилирования. В некоторых вариантах осуществления антитело является гликозилированным антителом, которое конъюгировано с одной или больше молекулами сахара или углевода. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода конъюгированы с антителом посредством N-гликозилирования, O-гликозилирования, C-гликозилирования, глипирования (присоединение GPI-якоря) и/или (например, и) фосфогликозилирования. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода являются моносахаридами, дисахаридами, олигосахаридами или гликанами. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода представляют собой разветвленный олигосахарид или разветвленный гликан. В некоторых вариантах осуществления одна или больше молекул сахара или углевода включает маннозное звено, глюкозное звено, N-ацетилглюкозаминовое звено, N-ацетилгалактозаминовое звено, галактозное звено, фукозное звено или фосфолипидное звено. В некоторых вариантах осуществления присутствует приблизительно 1-10, приблизительно 1-5, приблизительно 5-10, приблизительно 1-4, приблизительно 1-3 или приблизительно 2 молекулы сахара. В некоторых вариантах осуществления гликозилированное антитело полностью или частично гликозилировано. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано с помощью химических реакций или ферментативных способов. В некоторых вариантах осуществления антитело гликозилировано *in vitro* или внутри клетки, которая необязательно может быть дефицитной по ферменту в пути N- или O-гликозилирования, например, гликозилтрансферазе. В некоторых вариантах осуществления антитело функционализировано молекулами сахара или углевода, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*".

[000177] В некоторых вариантах осуществления любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, может включать сигнальный пептид в последовательности тяжелой и/или (например, и) легкой цепи (например, N-концевой сигнальный пептид). В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1, описанное в настоящем документе, включает любую из последовательностей VH и VL, любую из последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи IgG, или любую из последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи F(ab'), описанных в настоящем

документе, и дополнительно включает сигнальный пептид (например, N-концевой сигнальный пептид). В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид включает аминокислотную последовательность MGWSCILFLVATATGVHS (SEQ ID NO: 104).

[000178] В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, может иметь одну или больше посттрансляционных модификаций. В некоторых вариантах осуществления N-концевая циклизация, также называемая образованием пироглутамата (пиро-Glu), может присутствовать в антителе на N-концевых остатках глутамата (Glu) и/или глутамина (Gln) в процессе производства. Фактически, нужно понимать, что антитело, указанное как имеющее последовательность, включающую N-концевой остаток глутамата или глутамина, охватывает антитела, которые подвергнуты образованию пироглутамата в результате посттрансляционной модификации. В некоторых вариантах осуществления образование пироглутамата происходит в последовательности тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления образование пироглутамата происходит в последовательности легкой цепи.

#### **в. Другие нацеленные на мышцы антитела**

[000179] В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает гемоувелин, кавеолин 3, пептид миодистрофии Дюшенна, миозин IIb или CD63. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок миогенных клеток-предшественников. Примеры белков миогенных предшественников включают, без ограничения, ABCG2, M-кадгерин/кадгерин-15, кавеолин 1, CD34, FoxK1, интегрин альфа-7, интегрин альфа-7 бета-1, MYF-5, MyoD, миогенин, NCAM-1/CD56, Pax3, Pax7 и Pax9. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок скелетных мышц. Примеры белков скелетных мышц включают, без ограничения, альфа-саркогликан, бета-саркогликан, ингибиторы кальпаина, креатинкиназу MM/CKMM, eIF5A, енолазу 2/нейрон-специфическую енолазу, эпсилон-саркогликан, FABP3/H-FABP, GDF-8/миостатин, GDF-11/GDF-8, интегрин альфа-7, интегрин альфа-7 бета-1, интегрин бета-1/CD29, MCAM/CD146, MyoD, миогенин, ингибиторы киназы легких цепей миозина, NCAM-1/CD56 и тропонин I. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на мышцы, является антителом, которое специфично связывает белок гладких мышц. Примеры белков гладких мышц включают, без ограничения, альфа-актин гладких мышц, VE-кадгерин, кальдесмон/CALD1, кальпонин 1, десмин, гистамин H2 R, мотилин R/GPR38, трансгелин/TAGLN и виментин. Однако нужно понимать, что в объем настоящего изобретения входят антитела к дополнительным мишеням, и примерные списки мишеней, представленные в настоящем документе, не должны быть ограничивающими.

#### **с. Признаки/изменения антител**

[000180] В некоторых вариантах осуществления консервативные мутации могут быть введены в последовательности антитела (например, CDR или последовательности каркасную) в положениях, в которых остатки с малой вероятностью будут участвовать во

взаимодействии с антигеном-мишенью (например, рецептором трансферрина), например, как определяют на основе кристаллической структуры. В некоторых вариантах осуществления, одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индексу EU в публикации Кабата)), для изменения одного или больше функциональных свойств антитела, таких как полупериод существования в сыворотке, связывание комплемента, связывание Fc-рецептора и/или (например, и) антигензависимая клеточная цитотоксичность.

[000181] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в шарнирную область Fc-области (домен CH1) таким образом, что число остатков цистеина в шарнирной области изменяется (например, увеличивается или уменьшается), как описано в, например, патенте США 5,677,425. Количество остатков цистеина в шарнирной области домена CH1 может быть изменено, например, для облегчения сборки легких и тяжелых цепей или для изменения (например, повышения или снижения) стабильности антитела или облегчения конъюгирования с линкером.

[000182] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций (например, замен аминокислот) вводят в Fc-область нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе (например, в домен CH2 (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) домен CH3 (остатки 341-447 IgG1 человека) и/или (например, и) шарнирную область, с нумерацией согласно системе нумерации Кабата (например, индексу EU в публикации Кабата)), для повышения или снижения аффинности антитела к Fc-рецептору (например, активированному Fc-рецептору) на поверхности эффекторной клетки. Мутации в Fc-области антитела, которые снижают или повышают аффинность антитела к Fc-рецептору, а также способы введения таких мутаций в Fc-рецептор или его фрагмент известны специалисту в данной области. Примеры мутаций в Fc-рецепторе антитела, которые могут быть сделаны для изменения аффинности антитела к Fc-рецептору, описаны, например, Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186, патенте США 6,737,056 и международных публикациях WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631, которые включены в настоящий документ посредством отсылки.

[000183] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для изменения (например, уменьшения или увеличения) полупериода существования антитела *in vivo*. См., например, международные публикации WO 02/060919; WO 98/23289; и WO 97/34631; и патенты США 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 и 6,165,745 для получения примеров мутаций, которые изменяют (например, уменьшают или увеличивают) полупериод существования антитела *in vivo*.

[000184] В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для уменьшения полупериода существования антитела против рецептора трансферрина *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления одну, две или больше мутаций аминокислот (т.е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно Fc или фрагмент шарнир-Fc-домена) для увеличения полупериода существования антитела *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления антитела могут иметь одну или больше мутаций аминокислот (например, замен) во втором константном домене (CH2) (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или (например, и) третьем константном домене (CH3) (остатки 341-447 IgG1 человека) с нумерацией согласно индексу EU в публикации Кабата (Kabat E et al., (1991) выше). В некоторых вариантах осуществления константная область IgG1 антитела, описанного в настоящем документе, включает замену метионина (M) на тирозин (Y) в положении 252, замену серина (S) на треонин (T) в положении 254 и замену треонина (T) на глутаминовую кислоту (E) в положении 256 с нумерацией согласно индексу EU, как в публикации Кабата. См. патент США 7,658,921, включенный в настоящий документ посредством отсылки. Как было показано, такой тип мутантного IgG, называемый "YTE мутантом", показал в четыре раза увеличенный полупериод существования по сравнению с версиями дикого типа того же антитела (см. Dall'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). В некоторых вариантах осуществления антитело включает константный домен IgG, включающий одну, две, три или больше замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436 при нумерации согласно индексу EU, как в публикации Кабата.

[000185] В некоторых вариантах осуществления одна, две или больше замен аминокислот вводят в Fc-область константного домена IgG для изменения эффекторной функции(й) антитела против трансферринового рецептора. Эффекторный лиганд, к которому изменяют аффинность, может быть, например, Fc-рецептором или компонентом комплемента C1. Этот подход более подробно описан в Патентах США 5,624,821 и 5,648,260. В некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или других средств) домена константной области могут уменьшать связывание циркулирующего антитела с Fc-рецептором, таким образом, увеличивая локализацию опухоли. См., например, патенты США 5,585,097 и 8,591,886 для получения описания мутаций, которые удаляют или инактивируют константный домен и, таким образом, увеличивают локализацию в опухоли. В некоторых вариантах осуществления одна или больше замен аминокислот могут быть введены в Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, для удаления потенциальных сайтов гликозилирования на Fc-области, что может уменьшать связывание с Fc-рецептором (см., например, Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276: 6591-604).

[000186] В некоторых вариантах осуществления одна или больше аминокислот в константной области нацеленного на мышцы антитела, описанного в настоящем документе,

могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что антитело имеет измененное связывание C1q и/или (например, и) сниженную или отсутствующую комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Этот подход более подробно описан в патенте США 6,194,551 (Idusogie et al.). В некоторых вариантах осуществления один или больше аминокислотных остатков в N-концевой области домена CH2 антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы изменить способность антитела связывать комплемент. Этот подход также описан в международной публикации WO 94/29351. В некоторых вариантах осуществления Fc-область антитела, описанного в настоящем документе, изменяют так, чтобы увеличить способность антитела опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или (например, и) повысить аффинность антитела к Fcγ-рецептору. Этот подход также описан в международной публикации WO 00/42072.

[000187] В некоторых вариантах осуществления последовательность(и) переменного домена(ов) тяжелой и/или (например, и) легкой цепи антител, предложенных в настоящем документе, может использоваться для получения, например, антител с перевитыми CDR-областями, химерных, гуманизированных или составных человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов, как описано в другой части настоящего документа. Как известно среднему специалисту в данной области, любые варианты, с перевитыми CDR-областями, химерные, гуманизированные или составные антитела, полученные на основе любого из антител, предложенных в настоящем документе, могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и сохраняют способность специфично связывать трансферриновый рецептор, причем вариантное, с перевитыми CDR-областями, химерное, гуманизированное или составное антитело имеет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или большее связывание с трансферриновым рецептором по сравнению с исходным антителом, из которого оно получено.

[000188] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, включают мутации, которые придают антителам нужные свойства. Например, чтобы избежать потенциальных осложнений из-за обмена Fab-плечами, который, как известно, происходит в случае нативных мАт IgG4, антитела, предложенные в настоящем документе, могут включать стабилизирующую мутацию 'Adair' (Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody", *Mol Immunol* 30, 105-108; 1993), где серин 228 (нумерация EU; остаток 241 согласно нумерации Кабата) превращен в пролин, что приводит к IgG1-подобной последовательности шарнирной области. Таким образом, любое из антител может включать стабилизирующую мутацию 'Adair'.

[000189] Как предусмотрено в настоящем документе, антитела настоящего изобретения необязательно могут включать константные области или их части. Например, VL домен может быть соединен на своем C-конце с константным доменом легкой цепи,

таким как С<sub>к</sub> или С<sub>л</sub>. Аналогичным образом, V<sub>H</sub> домен или его часть могут быть соединены со всей или частью тяжелой цепи, такой как IgA, IgD, IgE, IgG и IgM и любой подкласс изотипа. Антитела могут включать подходящие константные области (см., например, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, No. 91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991)). Таким образом, антитела в рамках этого изобретения могут включать V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> домены или их антигенсвязывающую часть, объединенные с любыми подходящими константными областями.

#### **ii. Нацеленные на мышцы пептиды**

[000190] В некоторых аспектах изобретения предложены нацеленные на мышцы пептиды в качестве средств, адресно воздействующих на мышцы. Были описаны короткие пептидные последовательности (например, пептидные последовательности длиной 5-20 аминокислот), которые связываются с определенными типами клеток. Например, нацеленные на клетки пептиды были описаны в Vines e., et al., A. "Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery" *Biochim Biophys Acta* 2008, 1786: 126-38; Jarver P., et al., "In vivo biodistribution and efficacy of peptide mediated delivery" *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 528-35; Samoylova T.I., et al., "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening" *Muscle Nerve* 1999; 22: 460-6; патенте США 6,329,501, опубликованном 11 декабря 2001 года под названием "METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING COMPOUNDS TO MUSCLE"; и Samoylov A.M., et al., "Recognition of cell-specific binding of phage display derived peptides using an acoustic wave sensor", *Biomol Eng* 2002; 18: 269-72; все содержание которых включено в настоящий документ посредством отсылки. При конструировании пептидов для взаимодействия со специфическими антигенами клеточной поверхности (например, рецепторами) может быть достигнута селективность в отношении требуемой ткани, например, мышечной. Было исследовано направленное воздействие на скелетные мышцы, и при этом можно обеспечивать доставку различных молекулярных нагрузок. Такие подходы могут обладать высокой селективностью в отношении мышечной ткани без многих практических недостатков крупного антитела или вирусной частицы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство представляет собой нацеленный на мышцы пептид, который имеет длину от 4 до 50 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид имеет длину 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 аминокислот. Нацеленные на мышцы пептиды могут быть получены любым из нескольких методов, таких как фаговый дисплей.

[000191] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может связываться с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, который сверхэкспрессируется или экспрессируется на относительно высоком уровне в мышечных клетках, например, трансферриновый рецептор, по сравнению с некоторыми другими клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может направленно взаимодействовать, например связываться, с трансферриновым рецептором. В

некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, может включать сегмент природного лиганда, например, трансферрина. В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в патенте США 6,743,893, поданном 30/11/2000, "RECEPTOR-MEDIATED UPTAKE OF PEPTIDES THAT BIND THE HUMAN TRANSFERRIN RECEPTOR". В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в публикации Kawamoto, M. et al, "A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells", BMC Cancer. 2011 Aug 18; 11:359. В некоторых вариантах осуществления пептид, который направленно взаимодействует с трансферриновым рецептором, является таким, как описано в патенте США 8,399,653, поданном 20/05/2011, "TRANSFERRIN/TRANSFERRIN RECEPTOR-MEDIATED SIRNA DELIVERY".

[000192] Как обсуждается выше, были описаны примеры нацеленных на мышцы пептидов. Например, мышечно-специфические пептиды были идентифицированы с помощью библиотеки фагового дисплея, презентующей поверхностные гептапептиды. В качестве одного примера пептид, имеющий аминокислотную последовательность ASSLNIA (SEQ ID NO: 363), связывался с мышечными трубками C2C12 *in vitro* и связывался с мышечной тканью *in vivo*. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство включает аминокислотную последовательность ASSLNIA (SEQ ID NO: 363). Этот пептид демонстрировал улучшенную специфичность при связывании с тканью сердечной и скелетной мышцы после внутривенной инъекции у мышей, а также пониженное связывание с печенью, почкой и головным мозгом. Дополнительные мышечно-специфические пептиды были идентифицированы с помощью фагового дисплея. Например, пептид из 12 аминокислот был идентифицирован при использовании библиотеки фагового дисплея для направленного воздействия на мышцы в контексте лечения МДЦ. См. публикацию Yoshida D., et al., "Targeting of salicylate to skin and muscle following topical injections in rats", *Int J Pharm* 2002; 231: 177-84; все содержание которой настоящим включено посредством отсылки. В данном случае был идентифицирован пептид длиной 12 аминокислот, имеющий последовательность SKTFNTHPQSTP (SEQ ID NO: 364), и этот нацеленный на мышцы пептид показал улучшенное связывание с клетками C2C12 по сравнению с пептидом ASSLNIA (SEQ ID NO: 363).

[000193] Дополнительный метод идентификации пептидов, селективных к мышце (например, скелетной мышце) по сравнению с другими типами клеток, включает отбор *in vitro*, описанный в публикации Ghosh D., et al., "Selection of muscle-binding peptides from context-specific peptide-presenting phage libraries for adenoviral vector targeting" *J Virol* 2005; 79: 13667-72; все содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки. Путем предварительного инкубирования библиотеки фагового дисплея, включающей случайные 12-мерные пептиды, со смесью клеток немускульных типов

отбирали неспецифичные пептиды, связывающиеся с клетками. После нескольких раундов отбора наиболее часто присутствовал пептид из 12 аминокислот TARGENKEEELI (SEQ ID NO: 365). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство включает аминокислотную последовательность TARGENKEEELI (SEQ ID NO: 365).

[000194] Нацеленное на мышцы средство может быть содержащей аминокислоты молекулой или пептидом. Нацеленный на мышцы пептид может соответствовать последовательности белка, который предпочтительно связывается с белковым рецептором, обнаруженным в мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид имеет высокое содержание гидрофобных аминокислот, например, валина, в результате чего пептид предпочтительно взаимодействует с мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид не был ранее охарактеризован или раскрыт. Эти пептиды могут быть задуманы, получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании любого из различных методов, например, экспонированных на фаге библиотек пептидов, библиотек пептидов "одна гранула - одно соединение" или комбинаторных библиотек синтетических пептидов с позиционным сканированием. Примеры методик были описаны в данной области и включены посредством отсылки (Gray, B.P. and Brown, K.C. "Combinatorial Peptide Libraries: Mining for Cell-Binding Peptides" *Chem Rev.* 2014, 114:2, 1020-1081; Samoylova, T.I. and Smith, B.F. "Elucidation of muscle-binding peptides by phage display screening", *Muscle Nerve*, 1999, 22:4 460-6). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид был раскрыт ранее (см., например, Writer M.J. et al. "Targeted gene delivery to human airway epithelial cells with synthetic vectors incorporating novel targeting peptides selected by phage display", *J. Drug Targeting*. 2004; 12:185; Cai, D. "BDNF-mediated enhancement of inflammation and injury in the aging heart", *Physiol Genomics*. 2006, 24:3, 191-7.; Zhang, L. "Molecular profiling of heart endothelial cells", *Circulation*, 2005, 112:11, 1601-11; McGuire, M.J. et al. "In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo", *J Mol Biol.* 2004, 342:1, 171-82). Примеры нацеленных на мышцы пептидов включают аминокислотную последовательность из следующей группы: CQAQGQLVC (SEQ ID NO: 366), CSERSMNFC (SEQ ID NO: 367), CPKTRRVPC (SEQ ID NO: 368), WLSEAGPVVTVRALRGTGSW (SEQ ID NO: 369), ASSLNIA (SEQ ID NO: 363), CMQHSMRVC (SEQ ID NO: 370) и DDTRHWG (SEQ ID NO: 371). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может включать приблизительно 2-25 аминокислот, приблизительно 2-20 аминокислот, приблизительно 2-15 аминокислот, приблизительно 2-10 аминокислот или приблизительно 2-5 аминокислот. Нацеленные на мышцы пептиды могут включать природные аминокислоты, например, цистеин, аланин, или неприродные или модифицированные аминокислоты. Неприродные аминокислоты включают  $\beta$ -аминокислоты, гомо-аминокислоты, производные пролина, 3-замещенные производные аланина, аминокислоты с линейной основой, N-метил-аминокислоты и другие аминокислоты, известные в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления

нацеленный на мышцы пептид может быть линейным; в других вариантах осуществления нацеленный на мышцы пептид может быть циклическим, например, бициклическим (см., например, Silvana, M.G. et al. *Mol. Therapy*, 2018, 26:1, 132-147).

### **iii. Нацеленные на мышцы лиганды рецепторов**

[000195] Нацеленное на мышцы средство может быть лигандом, например, лигандом, который связывается с рецепторным белком. Нацеленный на мышцы лиганд может быть белком, например, трансферрином, который связывается с интернализирующимся рецептором клеточной поверхности, экспрессируемым мышечной клеткой. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является трансферрином или его производным, которые связываются с трансферриновым рецептором. Нацеленный на мышцы лиганд в альтернативе может быть малой молекулой, например, липофильной малой молекулой, которая предпочтительно взаимодействует с мышечными клетками по сравнению с другими типами клеток. Примеры липофильных малых молекул, которые могут направленно взаимодействовать с мышечными клетками, включают соединения, включающие холестерин, холестерил, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту, олеил, линолен, линолевую кислоту, миристиновую кислоту, стерин, дигидротестостерон, производные тестостерона, глицерин, алкильные цепи, тритильные группы и алкоксикислоты.

### **iv. Нацеленные на мышцы аптамеры**

[000196] Нацеленное на мышцы средство может быть аптамером, например, РНК-аптамером, который предпочтительно взаимодействует с мышечными клетками по сравнению с другими типами клеток. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы аптамер не был ранее охарактеризован или раскрыт. Такие аптамеры могут быть задуманы, получены, синтезированы и/или (например, и) дериватизированы при использовании любой из нескольких методик, например, Систематической эволюции лигандов экспоненциальным обогащением. Примеры методик были описаны в данной области и включены посредством отсылки (Yan, A.C. and Levy, M. "Aptamers and aptamer targeted delivery" *RNA biology*, 2009, 6:3, 316-20; Germer, K. et al. "RNA aptamers and their therapeutic and diagnostic applications", *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 4: 27-40). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы аптамер был раскрыт ранее (см., например, Phillippou, S. et al. "Selection and Identification of Skeletal-Muscle-Targeted RNA Aptamers", *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018, 10:199-214; Thiel, W.H. et al. "Smooth Muscle Cell-targeted RNA Aptamer Inhibits Neointimal Formation", *Mol Ther*. 2016, 24:4, 779-87). Примеры нацеленных на мышцы аптамеров включают РНК-аптамер A01B и РНК Apt 14. В некоторых вариантах осуществления аптамер является аптамером на основе нуклеиновой кислоты, олигонуклеотидным аптамером или пептидным аптамером. В некоторых вариантах осуществления аптамер может иметь массу приблизительно 5-15 кДа, приблизительно 5-10 кДа, приблизительно 10-15 кДа, приблизительно 1-5 Да, приблизительно 1-3 кДа или меньше.

### **v. Другие нацеленные на мышцы средства**

[000197] Одна из стратегий адресного воздействия на мышечную клетку (например, клетку скелетной мышцы) состоит в использовании субстрата мышечного белка-переносчика (транспортера), такого как белок-переносчик, экспрессируемый на сарколемме. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом инфлюкс-транспортера, который является специфичным в отношении мышечной ткани. В некоторых вариантах осуществления инфлюкс-транспортер является специфичным в отношении ткани скелетной мышцы. На сарколемме скелетной мышцы экспрессируются два основных класса транспортеров: (1) суперсемейство аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающей кассеты (ABC), которые облегчают отток из ткани скелетных мышц, и (2) суперсемейство транспортеров растворенных веществ (SLC), которые могут облегчать приток субстратов в скелетную мышцу. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом, который связывается с суперсемейством ABC- или суперсемейством SLC-транспортеров. В некоторых вариантах осуществления субстрат, который связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортеров, является природным субстратом. В некоторых вариантах осуществления субстрат, который связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортеров, является неприродным субстратом, например, синтетическим производным, которое связывается с суперсемейством ABC- или SLC-транспортеров.

[000198] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является любым нацеленным на мышцы средством, описанным в настоящем документе (например, антителами, нуклеиновыми кислотами, малыми молекулами, пептидами, аптамерами, липидами, молекулами сахаров), которое направленно взаимодействует с суперсемейством SLC-транспортеров. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом суперсемейства SLC-транспортеров. SLC-транспортеры являются равновесными или используют градиенты протонов или ионов натрия, создаваемые через мембрану, для направления транспорта субстратов. Примеры SLC-транспортеров, имеющих высокую экспрессию в скелетных мышцах, включают, без ограничения, транспортер SATT (ASCT1; SLC1A4), транспортер GLUT4 (SLC2A4), транспортер GLUT7 (GLUT7; SLC2A7), транспортер ATRC2 (CAT-2; SLC7A2), транспортер LAT3 (KIAA0245; SLC7A6), транспортер PHT1 (PTR4; SLC15A4), транспортер OATP-J (OATP5A1; SLC21A15), транспортер OCT3 (EMT; SLC22A3), транспортер OCTN2 (FLJ46769; SLC22A5), транспортеры ENT (ENT1; SLC29A1 и ENT2; SLC29A2), транспортер PAT2 (SLC36A2) и транспортер SAT2 (KIAA1382; SLC38A2). Эти транспортеры могут облегчать приток субстратов в скелетную мышцу, обеспечивая возможности для направленного воздействия на мышцы.

[000199] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом равновесного транспортера нуклеозидов 2 (ENT2). По сравнению с другими транспортерами, ENT2 имеет один из наиболее высоких уровней экспрессии мРНК в скелетных мышцах. Хотя ENT2 человека (hENT2) экспрессируется в большинстве органов тела, таких как головной мозг, сердце, плацента, тимус, поджелудочная железа,

предстательная железа и почки, особенно им богаты скелетные мышцы. ENT2 человека облегчает захват своих субстратов в зависимости от их градиента концентрации. ENT2 играет роль в поддержании гомеостаза нуклеозидов посредством транспорта широкого спектра пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований. Транспортёр hENT2 имеет низкую аффинность ко всем нуклеозидам (аденозину, гуанозину, уридину, тимидину и цитидину) за исключением инозина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом ENT2. Неограничивающие примеры субстратов ENT2 включают инозин, 2',3'-дидезоксиинозин и клофарабин. В некоторых вариантах осуществления любое из нацеленных на мышцы средств, предложенных в настоящем документе, связаны с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидной нагрузкой). В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство ковалентно связано с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство нековалентно связано с молекулярной нагрузкой.

[000200] В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является субстратом транспортера органических катионов/карнитина (OCTN2), который является натрийзависимым высокоаффинным транспортером карнитина. В некоторых вариантах осуществления нацеленное на мышцы средство является карнитином, милдронатом, ацетилкарнитином или их любым производным, которое связывается с OCTN2. В некоторых вариантах осуществления карнитин, милдронат, ацетилкарнитин или их производное ковалентно связаны с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидной нагрузкой).

[000201] Нацеленное на мышцы средство может быть белком, который существует по меньшей мере в одной растворимой форме, которая направленно взаимодействует с мышечными клетками. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на мышцы белок может представлять собой гемоювелин (также известный как направляющая молекула отталкивания С или белок гемохроматоza типа 2), белок, играющий роль в перегрузке железом и гомеостазе железа. В некоторых вариантах осуществления гемоювелин может быть полноразмерным или фрагментом, или мутантом, обладающим по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с функциональным белком гемоювелином. В некоторых вариантах осуществления мутант гемоювелина может быть растворимым фрагментом, может не иметь N-концевого сигнального и/или (например, и) не иметь C-концевого якорного домена. В некоторых вариантах осуществления гемоювелин может быть аннотирован под регистрационными номерами в GenBank RefSeq NM\_001316767.1, NM\_145277.4, NM\_202004.3, NM\_213652.3 или NM\_213653.3. Нужно понимать, что гемоювелин может происходить из человека, не относящегося к человеку примата или грызуна.

## **В. Молекулярные нагрузки**

[000202] В некоторых аспектах изобретения предложены молекулярные нагрузки, например, олигонуклеотиды, сконструированные для направленного взаимодействия с

молекулами РНК DMPK для модуляции экспрессии или активности DMPK. В некоторых вариантах осуществления модуляция экспрессии или активности DMPK включает снижение уровней РНК и/или (например, и) белка DMPK. В некоторых вариантах осуществления РНК DMPK связана с заболеванием, например, имеет экспансию связанного с заболеванием повтора или кодируется с аллеля, имеющего экспансию связанного с заболеванием повтора. В некоторых вариантах осуществления РНК DMPK включает экспансию повтора CUG, или аллель, с которого она кодируется, включает экспансию повтора CTG. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены олигонуклеотиды, комплементарные РНК DMPK, которые могут применяться для снижения уровней токсичного DMPK, имеющего экспансию связанных с заболеванием повторов, например, у субъекта, имеющего или подозреваемого на наличие миотонической дистрофии. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления опосредованной РНКазой N деградации РНК-мишени DMPK. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы для направления опосредованной РНКазой N деградации РНК-мишени DMPK, присутствующей в ядре клеток, например, мышечных клеток (например, мышечных трубочек) или клеток центральной нервной системы (например, нейронов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, что они обладают требуемыми показателями биодоступности и/или стабильности в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, что они обладают требуемыми показателями аффинности связывания. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, что они обладают требуемыми профилями токсичности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды сконструированы так, что они обладают свойствами низкой активации комплемента и/или индукции цитокинов.

[000203] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид соединен или иным образом ассоциирован с нацеленным на мышцы средством, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды способны направленно взаимодействовать с DMPK в мышечной клетке, например, посредством специфичного связывания с последовательностью DMPK в мышечной клетке после доставки в мышечную клетку с помощью ассоциированного нацеленного на мышцы средства. Следует понимать, что различные типы нацеленных на мышцы средств могут применяться в соответствии с изобретением. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает область комплементарности с аллелем DMPK, включающим экспансию ассоциированных с заболеванием повторов. Примеры олигонуклеотидов, нацеленных на РНК DMPK, описаны в настоящем документе более подробно, однако следует понимать, что примеры молекулярных нагрузок, представленные в настоящем документе, не должны быть ограничивающими.

#### **i. Олигонуклеотиды**

[000204] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленные

олигонуклеотиды, описанные в настоящем документе, сконструированы так, чтобы вызывать опосредованную РНКазой N деградацию мРНК DMPK. Нужно понимать, что в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в одном формате (например, антисмысловых олигонуклеотидов) могут быть соответственно адаптированы к другому формату (например, миРНК олигонуклеотидов) путем включения функциональных последовательностей (например, последовательностей антисмысловой цепи) из одного формата в другой формат.

[000205] Примеры олигонуклеотидов, подходящих для таргетинга DMPK, представлены в публикации заявки на патент США 20100016215A1, опубликованной 1 января 2010 года под названием *Compound And Method For Treating Myotonic Dystrophy*; публикации заявки на патент США 20130237585A1, опубликованной 19 июля 2010 года, *Modulation Of Dystrophia Myotonica-Protein Kinase (DMPK) Expression*; публикации заявки на патент США 20150064181A1, опубликованной 5 марта 2015 года под названием *"Antisense Conjugates For Decreasing Expression Of Dmpk"*; публикации заявки на патент США 20150238627A1, опубликованной 27 августа 2015 года под названием *"Peptide-Linked Morpholino Antisense Oligonucleotides For Treatment Of Myotonic Dystrophy"*; и публикации заявки на патент США 20160304877A1, опубликованной 20 октября 2016 года под названием *"Compounds And Methods For Modulation Of Dystrophia Myotonica-Protein Kinase (Dmpk) Expression,"* содержание каждой из которых включено в настоящий документ во всей своей полноте.

[000206] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут иметь область комплементарности с последовательностью, представленной ниже, которая является иллюстративной последовательностью гена DMPK человека (Gene ID 1760; NM\_001081560.2):

```

AGGGGGGCTGGACCAAGGGGTGGGGAGAAGGGGAGGAGGCCTCGGCCGGCC
GCAGAGAGAAGTGGCCAGAGAGGCCAGGGGACAGCCAGGGACAGGCAGACATGC
AGCCAGGGCTCCAGGGCCTGGACAGGGGCTGCCAGGCCCTGTGACAGGAGGACCC
GAGCCCCCGGCCCGGGGAGGGGCCATGGTGCTGCCTGTCCAACATGTCAGCCGAGG
TGCGGCTGAGGCGGCTCCAGCAGCTGGTGTGGACCCGGGCTTCCCTGGGGCTGGAG
CCCCTGCTCGACCTTCTCCTGGGCGTCCACCAGGAGCTGGGCGCCTCCGAACTGGCC
CAGGACAAGTACGTGGCCGACTTCTTGCAGTGGGCGGAGCCCATCGTGGTGAGGCT
TAAGGAGGTCCGACTGCAGAGGGACGACTTCGAGATTCTGAAGGTGATCGGACGCG
GGGCGTTCAGCGAGGTAGCGGTAGTGAAGATGAAGCAGACGGGCCAGGTGTATGCC
ATGAAGATCATGAACAAGTGGGACATGCTGAAGAGGGGCGAGGTGTCGTGCTTCCG
TGAGGAGAGGGACGTGTTGGTGAATGGGGACCGGCGGTGGATCACGCAGCTGCACT
TCGCCTTCCAGGATGAGAACTACCTGTACCTGGTCATGGAGTATTACGTGGGCGGGG
ACCTGCTGACACTGCTGAGCAAGTTTGGGGAGCGGATTCCGGCCGAGATGGCGCGC
TTCTACCTGGCGGAGATTGTCATGGCCATAGACTCGGTGCACCGGCTTGGCTACGTG
CACAGGGACATCAAACCCGACAACATCCTGCTGGACCGCTGTGGCCACATCCGCCT
GGCCGACTTCGGCTCTTGCCTCAAGCTGCGGGCAGATGGAACGGTGCGGTGCTGGT

```



TAGGGTTCTGGGGCCTGGACAGGGGCAGCCAGGCCCTGTGACGGGAAGACCCCGAG  
CTCCGGCCCCGGGGAGGGGCCATGGTGTGCTGCCAACATGTCAGCCGAAGTGCG  
GCTGAGGCAGCTCCAGCAGCTGGTGTGACCCAGGCTTCCTGGGACTGGAGCCCC  
TGCTCGACCTTCTCCTGGGCGTCCACCAGGAGCTGGGTGCCTCTCACCTAGCCCAGG  
ACAAGTATGTGGCCGACTTCTTGCAGTGGGTGGAGCCCATTGCAGCAAGGCTTAAG  
GAGGTCCGACTGCAGAGGGATGATTTTGAGATTTTGAAGGTGATCGGGCGTGGGGC  
GTTCAGCGAGGTAGCGGTGGTGAAGATGAAACAGACGGGCCAAGTGTATGCCATGA  
AGATTATGAATAAGTGGGACATGCTGAAGAGAGGGCGAGGTGTCGTGCTTCCGGGAA  
GAAAGGGATGTATTAGTGAAAGGGGACCGGCGCTGGATCACACAGCTGCACTTTGC  
CTTCCAGGATGAGAACTACCTGTACCTGGTTCATGGAATACTACGTGGGCGGGGACCT  
GCTAACGCTGCTGAGCAAGTTTGGGGAGCGGATCCCCGCCGAGATGGCTCGCTTCTA  
CCTGGCCGAGATTGTCATGGCCATAGACTCCGTGCACCGGCTGGGCTACGTGCACAG  
GGACATCAAACCAGATAACATTCTGCTGGACCGATGTGGGCACATTCGCCTGGCAG  
ACTTCGGCTCCTGCCTCAAACCTGCAGCCTGATGGAATGGTGAGGTGCTGGTGGCTG  
TGGGCACCCCGACTACCTGTCTCCTGAGATTCTGCAGGCCGTTGGTGGAGGGCCTG  
GGGCAGGCAGCTACGGGCCAGAGTGTGACTGGTGGGCACTGGGCGTGTTCGCCTAT  
GAGATGTTCTATGGGCAGACCCCTTCTACGCGGACTCCACAGCCGAGACATATGCC  
AAGATTGTGCACTACAGGGAACACTTGTGCTGCCGCTGGCAGACACAGTTGTCCCC  
GAGGAAGCTCAGGACCTCATTTCGTGGGCTGCTGTGTCCTGCTGAGATAAGGCTAGGT  
CGAGGTGGGGCAGACTTCGAGGGTGCCACGGACACATGCAATTTTCGATGTGGTGG  
GGACCGGCTCACTGCCATGGTGTGAGCGGGGGCGGGGAGACGCTGTCAGACATGCAGG  
AAGACATGCCCCTTGGGGTGCGCCTGCCCTTCGTGGGCTACTCCTACTGCTGCATGG  
CCTTCAGAGACAATCAGGTCCCGGACCCACCCCTATGGAAGTACAGGCCCCTGCAG  
TTGCCTGTGTCAGACTTGCAAGGGCTTGACTTGCAGCCCCAGTGTCCCCACCGGAT  
CAAGTGGCTGAAGAGGCTGACCTAGTGGCTGTCCCTGCCCTGTGGCTGAGGCAGA  
GACCACGGTAACGCTGCAGCAGCTCCAGGAAGCCCTGGAAGAAGAGGTTCTCACCC  
GGCAGAGCCTGAGCCGCGAGCTGGAGGCCATCCGGACCGCCAACCAGAACTTCTCC  
AGCCAACTACAGGAGGCCGAGGTCCGAAACCGAGACCTGGAGGCGCATGTTCCGGCA  
GCTACAGGAACGGATGGAGATGCTGCAGGCCCCAGGAGCCGCAGCCATCACGGGG  
GTCCCCAGTCCCCGGGCCACGGATCCACCTTCCATCTAGATGGCCCCCGGCCGTG  
GCTGTGGGCCAGTGCCCGCTGGTGGGGCCAGGCCCATGCACCGCCGTCACCTGCTG  
CTCCCTGCCAGGATCCCTAGGCCTGGCCTATCCGAGGCGCGTTGCCTGCTCCTGTTC  
GCCGCTGCTCTGGCTGCTGCCGCCACACTGGGCTGCACTGGGTTGGTGGCCTATAACC  
GGCGGTCTCACCCCAGTCTGGTGTTCCTCCGGGAGCCACCTTCGCCCCCTGAACCCTA  
AGACTCCAAGCCATCTTTCAATTTAGGCCTCCTAGGAAGGTGAGCGACCCAGGGAGC  
GACCCAAAGCGTCTCTGTGCCATCGCGCCCCCCCCCCCCCCCCACCGCTCCGCTCC  
ACACTTCTGTGAGCCTGGGTCCCCACCCAGCTCCGCTCCTGTGATCCAGGCCTGCCA  
CCTGGCGGCCGGGGAGGGAGGAACAGGGCTCGTGCCAGCACCCCTGGTTCCTGCA  
GAGCTGGTAGCCACCGCTGCTGCAGCAGCTGGGCATTCCGCCGACCTTGCTTTACTCA  
GCCCCGACGTGGATGGGCAAACCTGCTCAGCTCATCCGATTTCACTTTTTCACTCTCCC

AGCCATCAGTTACAAGCCATAAGCATGAGCCCCCTATTTCCAGGGACATCCCATTCC  
 CATAGTGATGGATCAGCAAGACCTCTGCCAGCACACACGGAGTCTTTGGCTTCGGAC  
 AGCCTCACTCCTGGGGGTTGCTGCAACTCCTTCCCCGTGTACACGTCTGCACTCTAA  
 CAACGGAGCCACAGCTGCACTCCCCCCTCCCCCAAAGCAGTGTGGGTATTTATTGAT  
 CTTGTTATCTGACTCACTGACAGACTCCGGGACCCACGTTTTAGATGCATTGAGACT  
 CGACATTCCTCGGTATTTATTGTCTGTCCCCACCTACGACCTCCACTCCCGACCSTTG  
 CGAATAAAATACTTCTGGTCTGCCCTAAA(SEQ ID NO: 131). В некоторых вариантах  
 осуществления олигонуклеотид может иметь область комплементарности с  
 последовательностями генов DMPK различных видов, например, выбранных из человека,  
 мыши и видов, не относящихся к человеку.

[000208] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь  
 область комплементарности с мутантной формой DMPK, например, мутантной формой,  
 описанной в публикациях Botta A. et al. "The CTG repeat expansion size correlates with the  
 splicing defects observed in muscles from myotonic dystrophy type 1 patients", J Med Genet. 2008  
 Oct; 45(10):639-46; и Machuca-Tzili L. et al. "Clinical and molecular aspects of the myotonic  
 dystrophies: a review", Muscle Nerve. 2005 Jul; 32(1):1-18; содержание каждой из которых  
 включено в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте.

[000209] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предложенный в  
 настоящем документе, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на  
 DMPK. В некоторых вариантах осуществления нацеленный олигонуклеотид является  
 любым из антисмысловых олигонуклеотидов (например, гэммером), нацеленных на DMPK,  
 как описано в публикации заявки на патент США US20160304877A1, опубликованной 20  
 октября 2016 года под названием "Compounds And Methods For Modulation Of Dystrophia  
 Myotonica-Protein Kinase (DMPK) Expression", включенной в настоящий документ  
 посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный  
 олигонуклеотид направленно взаимодействует с областью последовательности гена DMPK,  
 указанной под регистрационным номером в GenBank NM\_001081560.2 (SEQ ID NO: 130)  
 или указанной под регистрационным номером в GenBank NG\_009784.1 (SEQ ID NO: 395).

[000210] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный  
 олигонуклеотид включает нуклеотидную последовательность, включающую область,  
 комплементарную области-мишени, которая представляет собой по меньшей мере 10  
 последовательных нуклеотидов (например, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по  
 меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20 или больше  
 последовательных нуклеотидов) в SEQ ID NO: 130.

[000211] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный  
 олигонуклеотид включают гэммерный мотив. "Гэммер" означает химерное антисмысловое  
 соединение, в котором внутренняя область, содержащая множество нуклеозидов, которые  
 поддерживают расщепление РНКазой H, расположена между внешними областями,  
 содержащими один или больше нуклеозидов, где нуклеозиды, составляющие внутреннюю  
 область, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, составляющих внешние

области. Внутренняя область может именоваться "гэп-сегментом", а внешние области могут именоваться "фланговыми сегментами". В некоторых вариантах осуществления ДМРК-нацеленный олигонуклеотид включает один или больше модифицированных нуклеозидов и/или (например, и) одну или больше модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидная связь является фосфоротиоатной связью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает полностью фосфоротиоатный скелет. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой ДНК-гэпмер с концевыми участками сЕТ (например, 3-10-3; "сЕТ-ДНК-сЕТ"). В некоторых вариантах осуществления ДМРК-нацеленный олигонуклеотид включает один или больше 6'-(S)-CH<sub>3</sub> биоциклических нуклеозидов, один или больше β-D-2'-дезоксирибонуклеотидов и/или (например, и) один или больше 5-метилцитозин-нуклеозидов.

#### **а. Размер/последовательность олигонуклеотидов**

[000212] Олигонуклеотиды могут иметь различную длину, например, в зависимости от формата. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или больше нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину 8-50 нуклеотидов, 8-40 нуклеотидов, 8-30 нуклеотидов, 10-15 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов, 15-25 нуклеотидов, 21-23 нуклеотидов, 15-20 нуклеотидов, 20-25 нуклеотидов и т.д.

[000213] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты олигонуклеотида в рамках настоящего изобретения "комплементарна" нуклеиновой кислоте-мишени, если она специфично гибридизуется с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления гибридизация олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, молекулой мРНК или пре-мРНК) приводит к модуляции активности или экспрессии мишени (например, снижению трансляции мРНК, измененному сплайсингу пре-мРНК, пропуску экзонов, деградации мРНК-мишени и др.). В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты олигонуклеотида обладает достаточной степенью комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью, что она не гибридизуется с нецелевыми последовательностями в условиях, при которых предпочтительно избегать неспецифичного связывания, например, в физиологических условиях. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% комплементарен последовательным нуклеотидам в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарная нуклеотидная последовательность не обязательно должна быть на 100% комплементарна последовательности своей мишени, чтобы она могла специфично гибридизоваться или

была специфичной в отношении нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или больше некомплементарных нуклеотидных оснований по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления активность в отношении мишени снижается из-за присутствия такого неспаренного основания, однако активность в отношении нецелевой нуклеиновой кислоты снижается в большей степени (т.е. селективность в отношении нуклеиновой кислоты-мишени повышается, а нецелевые эффекты снижаются).

[000214] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает область комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью, которая имеет длину в пределах 8-15, 8-30, 8-40 или 10-50, или 5-50, 15-20, 20-25 или 5-40 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления область комплементарности олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью имеет длину 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления область комплементарности комплементарна по меньшей мере 8 последовательным нуклеотидам в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать 1, 2 или 3 неспаренных оснований при сравнении с участком последовательных нуклеотидов в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь до 3 неспаренных оснований на протяжении 15 оснований или до 2 неспаренных оснований на протяжении 10 оснований.

[000215] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов из последовательности, включающей любую из SEQ ID NO: 231-362. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает последовательность, включающую любую из SEQ ID NO: 231-362. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает последовательность, которая обладает по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 97% идентичностью последовательности по меньшей мере с 12 или по меньшей мере 15 последовательными нуклеотидами любой из SEQ ID NO: 231-362.

[000216] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает область комплементарности с нуклеотидной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 160-230. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов (например, последовательных нуклеотидов), которые комплементарны нуклеотидной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 160-230. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%; 99% или 100% комплементарна по меньшей мере 12 или по меньшей мере 15 последовательным нуклеотидам любой из SEQ ID NO: 160-230.

[000217] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен (например, по меньшей мере на 85% по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или

на 100%) последовательности-мишени любого из олигонуклеотидов, представленных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10). В некоторых вариантах осуществления такая последовательность-мишень на 100% комплементарна олигонуклеотиду, перечисленному в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10.

[000218] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления метилирование нуклеинового основания урацила в положении C5 приводит к появлению тимина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нуклеотид или нуклеозид, имеющий метилированный по C5 урацил (или 5-метилурацил), можно эквивалентно идентифицировать как тиминный нуклеотид или нуклеозид.

[000219] В некоторых вариантах осуществления любое одно или больше тиминных оснований (T) в любом из олигонуклеотидов, предложенных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10) независимо и необязательно могут быть урациловыми основаниями (U), и/или любой один или больше U независимо и необязательно могут быть T.

#### **в. Модификации олигонуклеотидов:**

[000220] Олигонуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть модифицированы, например, могут включать модифицированный сахар, модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный нуклеотид или нуклеозид и/или (например, и) их комбинации. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды могут демонстрировать одно или больше следующих свойств: не опосредуют альтернативный сплайсинг; не являются иммуностимулирующими; устойчивы к нуклеазам; демонстрируют улучшенный захват клетками по сравнению с немодифицированными олигонуклеотидами; не токсичны для клеток или млекопитающих; демонстрируют улучшенный выход из эндосом внутри клетки; минимизируют стимуляцию TLR; или избегают рецепторов распознавания паттерна. Любые из модифицированных химических свойств или форматов олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, можно комбинировать друг с другом. Например, в один и тот же олигонуклеотид могут быть включены один, два, три, четыре, пять или больше различных типов модификаций.

[000221] В некоторых вариантах осуществления могут использоваться некоторые модификации нуклеотидов или нуклеозидов, которые делают олигонуклеотид, в который их включают, более устойчивым к расщеплению нуклеазами, чем нативные молекулы олигодезоксинуклеотидов или олигорибонуклеотидов; такие модифицированные олигонуклеотиды остаются интактными в течение более длительного времени, чем немодифицированные олигонуклеотиды. Конкретные примеры модифицированных олигонуклеотидов включают олигонуклеотиды, которые включают модифицированный скелет, например, модифицированные межнуклеозидные связи, такие как фосфоротиоаты, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные межсахарные связи или короткоцепочечные гетероатомные или гетероциклические межсахарные связи. Таким образом, олигонуклеотиды согласно изобретению могут быть

стабилизированы против нуклеолитической деградации, например, путем включения модификации, например, модификации нуклеотидов или нуклеозидов.

[000222] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь длину до 50 или до 100 нуклеотидов, где 2-10, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-25, 2-30, 2-40, 2-45 или больше нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Олигонуклеотид может иметь длину 8-30 нуклеотидов, где 2-10, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-25, 2-30 нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Олигонуклеотид может иметь длину 8-15 нуклеотидов, где 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14 нуклеотидов или нуклеозидов олигонуклеотида являются модифицированными нуклеотидами/нуклеозидами. Необязательно в олигонуклеотидах могут быть модифицированными все нуклеотиды или нуклеозиды кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов/нуклеозидов. Модификации олигонуклеотидов дополнительно описаны в настоящем документе.

### **с. Модифицированные нуклеозиды**

[000223] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает по меньшей мере один нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере один 2'-модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления все нуклеозиды в олигонуклеотиде являются 2'-модифицированными нуклеозидами.

[000224] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает один или больше небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов, например, 2'-дезоксид, 2'-фтор (2'-F), 2'-О-метил (2'-O-Me), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-аминопропил (2'-O-AP), 2'-О-диметиламиноэтил (2'-O-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE) или 2'-О-N-метилацетидамо (2'-O-NMA) модифицированный нуклеозид.

[000225] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов, в которых рибозное кольцо включает мостиковую группу, соединяющую два атома в кольце, например, соединяющую 2'-О атом с 4'-С атомом через метиленовый (ЗНК) мостик, этиленовый (ЭНК) мостик или (S)-затрудненный этильный (сЕТ) мостик. Примеры ЗНК описаны в публикации международной заявки на патент WO/2008/043753, опубликованной 17 апреля 2008 года под названием "*RNA Antagonist Compounds For The Modulation Of PCSK9*", содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте. Примеры ЭНК приведены в международной патентной публикации WO 2005/042777, опубликованной 12 мая 2005 года под названием "*APP/ENA Antisense*"; Morita et al., *Nucleic Acid Res.*, Suppl 1:241-242, 2001; Surono et al., *Hum. Gene Ther.*, 15:749-757, 2004; Koizumi, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 8:144-149, 2006 и Horie et al., *Nucleic Acids Symp. Ser (Oxf)*, 49:171-172, 2005; содержание которых включено в настоящий документ

посредством отсылки во всей своей полноте. Примеры сЕТ представлены в патентах США 7,101,993; 7,399,845 и 7,569,686, каждый из которых включен в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте.

[000226] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает модифицированный нуклеозид, раскрытый в одной из следующих публикаций патентов или заявок на патент США: патенте США 7,399,845, опубликованном 15 июля 2008 года под названием "*6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 8,022,193, опубликованном 20 сентября 2011 года под названием "*6-Modified Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 7,569,686, опубликованном 4 августа 2009 года под названием "*Compounds And Methods For Synthesis Of Bicyclic Nucleic Acid Analogs*"; патенте США 7,335,765, опубликованном 26 февраля 2008 года под названием "*Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues*"; патенте США 7,314,923, опубликованном 1 января 2008 года под названием "*Novel Nucleoside And Oligonucleotide Analogues*"; патенте США 7,816,333, опубликованном 19 октября 2010 года под названием "*Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same*" и в патентной публикации США 2011/0009471, в настоящее время патенте США 8,957,201, опубликованном 17 февраля 2015 года под названием "*Oligonucleotide Analogues And Methods Utilizing The Same*", все содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством отсылки во всех отношениях.

[000227] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, что приводит к повышению  $T_m$  олигонуклеотида в пределах 1°C, 2°C, 3°C, 4°C или 5°C по сравнению с олигонуклеотидом, который не имеет по меньшей мере один модифицированный нуклеозид. Олигонуклеотид может иметь множество модифицированных нуклеозидов, что приводит к общему повышению  $T_m$  олигонуклеотида в пределах 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C или больше по сравнению с олигонуклеотидом, который не имеет модифицированного нуклеозида.

[000228] Олигонуклеотид может включать комбинацию нуклеозидов различных видов. Например, олигонуклеотид может включать комбинацию 2'-дезоксирибонуклеозидов или рибонуклеозидов и 2'-фтор-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию дезоксирибонуклеозидов или рибонуклеозидов и 2'-О-Ме-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию 2'-фтор-модифицированных нуклеозидов и 2'-О-метил-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию мостиковых нуклеозидов и 2'-фтор или 2'-О-метил-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-О-МОЕ) и 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК, ЭНК, сЕт). Олигонуклеотид может включать комбинацию 2'-фтор-модифицированных нуклеозидов и 2'-О-Ме-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию 2'-4'-бициклических нуклеозидов и 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме-модифицированных нуклеозидов. Олигонуклеотид может включать комбинацию

небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме) и 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК, ЭНК, сEt).

[000229] Олигонуклеотид может включать чередующиеся нуклеозиды разных типов. Например, олигонуклеотид может включать чередующиеся 2'-дезоксирибонуклеозиды или рибонуклеозиды и 2'-фтор-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может включать чередующиеся дезоксирибонуклеозиды или рибонуклеозиды и 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может включать чередующиеся 2'-фтор-модифицированные нуклеозиды и 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может включать чередующиеся мостиковые нуклеозиды и 2'-фтор- или 2'-О-метил-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может включать чередующиеся небциклические 2'-модифицированные нуклеозиды (например, 2'-О-МОЕ) и 2'-4'-бициклические нуклеозиды (например, ЗНК, ЭНК, сEt). Олигонуклеотид может включать чередующиеся 2'-4'-бициклические нуклеозиды и 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме-модифицированные нуклеозиды. Олигонуклеотид может включать чередующиеся небциклические 2'-модифицированные нуклеозиды (например, 2'-МОЕ, 2'-фтор или 2'-О-Ме) и 2'-4'-бициклические нуклеозиды (например, ЗНК, ЭНК, сEt).

[000230] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает 5'-винилфосфонатную модификацию, один или больше абазических остатков и/или один или больше инвертированных абазических остатков.

#### **d. Межнуклеозидные/скелетные связи**

[000231] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать фосфоротиоатную или другую модифицированную межнуклеозидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает фосфоротиоатные межнуклеозидные связи по меньшей мере между двумя нуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает фосфоротиоатные межнуклеозидные связи между всеми нуклеозидами. Например, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды включают модифицированные межнуклеозидные связи в положении первой, второй и/или (например, и) третьей межнуклеозидной связи на 5' или 3'-конце нуклеотидной последовательности.

[000232] Фосфорсодержащие связи, которые могут использоваться, включают, без ограничения, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкил-фосфонаты включающие 3'алкилен-фосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты включающие 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты имеющие обычные 3'-5'-связи, их 2'-5'-связанные аналоги и связи, имеющие инвертированную полярность, где смежные пары нуклеозидных единиц связаны 3'-5' с 5'-3' или 2'-5' с 5'-2'; см. патенты США 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,196; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019;

5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,306; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361 и 5,625,050.

[000233] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут иметь гетероатомные скелеты, такие как метилен(метилямино) или ММІ-скелеты; амидные скелеты (см. De Mesmaeker et al. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28:366-374); морфолино-скелеты (см. Summerton and Weller, патент США 5,034,506); или скелеты пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК) (где фосфодиэфирный скелет олигонуклеотида заменен полиамидным скелетом, причем нуклеотиды связаны напрямую или непрямо с атомами азота азатрупп полиамидного скелета, см. Nielsen et al., *Science* 1991, 254, 1497).

#### **е. Стереоспецифические олигонуклеотиды**

[000234] В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные атомы фосфора олигонуклеотидов являются хиральными, при этом свойства олигонуклеотидов можно изменять в зависимости от конфигурации хиральных атомов фосфора. В некоторых вариантах осуществления подходящие способы могут использоваться для синтеза Р-хиральных аналогов олигонуклеотидов стереоконтролируемым методом (например, как описано в Oka N, Wada T, *Stereocontrolled synthesis of oligonucleotide analogs containing chiral internucleotidic phosphorus atoms.* *Chem Soc Rev.* 2011 Dec; 40(12):5829-43). В некоторых вариантах осуществления представлены фосфоротиоатсодержащие олигонуклеотиды, которые включают нуклеозидные единицы, соединенные по существу полностью Sp или по существу полностью Rp фосфоротиоатными межсахарными связями. В некоторых вариантах осуществления такие фосфоротиоатные олигонуклеотиды, имеющие по существу хирально чистые межсахарные связи, получают с помощью ферментативного или химического синтеза, как описано, например, в патенте США 5,587,261, опубликованном 12 декабря 1996 года, содержание которого включено в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления хирально контролируемые олигонуклеотиды обеспечивают селективные профили расщепления нуклеиновой кислоты-мишени. Например, в некоторых вариантах осуществления хирально контролируемый олигонуклеотид обеспечивает расщепления в одном участке комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, как описано, например, в публикации заявки на патент США 20170037399 A1, опубликованной 2 февраля 2017 года под названием "CHIRAL DESIGN", содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте.

#### **h. Гэпмеры**

[000235] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, представляет собой гэпмер. Гэпмерный олигонуклеотид обычно имеет формулу 5'-X-Y-Z-3', при этом X и Z как фланкирующие области расположены вокруг гэп-области Y. В некоторых вариантах осуществления фланкирующую область X в формуле 5'-X-Y-Z-3' также обозначают областью X, фланкирующей последовательностью X, 5'-фланговой областью X или 5'-фланговым сегментом. В некоторых вариантах

осуществления фланкирующую область Z в формуле 5'-X-Y-Z-3' также обозначают областью Z, фланкирующей последовательностью Z, 3'-фланговой областью Z или 3'-фланговым сегментом. В некоторых вариантах осуществления гэта-область Y в формуле 5'-X-Y-Z-3' также обозначают областью Y, сегментом Y или гэта-сегментом Y. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозиде в гэта-области Y представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид, причем ни 5'-фланговая область X, ни 3'-фланговая область Z не содержат 2'-дезоксирибонуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления гэтамерный олигонуклеотид включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательными нуклеозидами) последовательности-мишени, представленной в Таблице 8 (например, любой из SEQ ID NO: 160-230), и/или включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательных нуклеозидов) нуклеотидной последовательности антисмысловой последовательности в Таблице 8, 9 или 10 или структуры АСО, представленной в Таблице 9 или 10 (например, любой из SEQ ID NO: 231-362), где каждое тиминовое основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), при этом каждый U независимо и необязательно может быть заменен Т.

[000236] В некоторых вариантах осуществления область Y представляет собой непрерывный сегмент нуклеотидов, например, область из 6 или больше ДНК нуклеотидов, которая способна рекрутировать РНКазу, такую как РНКазы Н. В некоторых вариантах осуществления гэтамер связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью, после чего РНКазы рекрутируется, а затем может расщеплять нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых вариантах осуществления область Y фланкирована на 5' и 3' областями X и Z, включающими высокоаффинные модифицированные нуклеозиды, например, от одного до шести высокоаффинных модифицированных нуклеозидов. Примеры высокоаффинных модифицированных нуклеозидов включают, без ограничения перечисленными, 2'-модифицированные нуклеозиды (например, 2'-МОЕ, 2'-О-Ме, 2'-F) или 2'-4'-бициклические нуклеозиды (например, ЗНК, сEt, ЭНК). В некоторых вариантах осуществления фланкирующие последовательности X и Z могут иметь длину 1-20 нуклеотидов, 1-8 нуклеотидов или 1-5 нуклеотидов. Фланкирующие последовательности X и Z могут иметь одинаковую длину или разную длину. В некоторых вариантах осуществления гэта-сегмент Y может быть нуклеотидной последовательностью длиной 5-20 нуклеотидов, 5-15 нуклеотидов, 5-12 нуклеотидов или 6-10 нуклеотидов.

[000237] В некоторых вариантах осуществления гэта-область гэтамерных олигонуклеотидов может содержать модифицированные нуклеозиды, которые, как известно, подходят для эффективного действия РНКазы Н в дополнение к ДНК-нуклеозидам, таким как С4'-замещенные нуклеозиды, нециклические нуклеозиды и нуклеозиды с арабино-конфигурацией. В некоторых вариантах осуществления гэта-область

включает один или больше немодифицированных межнуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления одна или обе фланкирующие области независимо включают одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей (например, фосфоротиоатные межнуклеозидные связи или другие связи) между по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью или больше нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления каждая из гэп-области и двух фланкирующих областей независимо включает модифицированные межнуклеозидные связи (например, фосфоротиоатные межнуклеозидные связи или другие связи) между по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью или больше нуклеотидами.

[000238] Гэпмер может быть получен с помощью подходящих способов. Репрезентативные патенты США, патентные публикации США и публикации PCT, в которых описано получение гэпмеров, включают, в качестве неограничивающих примеров, патенты США 5,013,830; 5,149,797; 5,220,007; 5,256,775; 5,366,878; 5,403,711; 5,491,133; 5,565,350; 5,623,065; 5,652,355; 5,652,356; 5,700,922; 5,898,031; 7,015,315; 7,101,993; 7,399,845; 7,432,250; 7,569,686; 7,683,036; 7,750,131; 8,580,756; 9,045,754; 9,428,534; 9,695,418; 10,017,764; 10,260,069; 9,428,534; 8,580,756; патентные публикации США US20050074801, US20090221685; US20090286969, US20100197762 и US20110112170; публикации PCT WO2004069991; WO2005023825; WO2008049085 и WO2009090182; и патент EP EP2,149,605, каждый из которых включен в настоящий документ посредством отсылки во всей полноте.

[000239] В некоторых вариантах осуществления гэпмер имеет длину 10-40 нуклеозидов. Например, гэпмер может иметь длину 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-20, 20-40, 20-35, 20-30, 20-25, 25-40, 25-35, 25-30, 30-40, 30-35 или 35-40 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления гэпмер имеет длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеозидов.

[000240] В некоторых вариантах осуществления гэп-область Y в гэпмере имеет длину 5-20 нуклеозидов. Например, гэп-область Y может иметь длину 5-20, 5-15, 5-10, 10-20, 10-15 или 15-20 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления гэп-область Y имеет длину 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в гэп-области Y представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид. В некоторых вариантах осуществления все нуклеозиды в гэп-области Y являются 2'-дезоксирибонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеозидов в гэп-области Y является модифицированным нуклеозидом (например, 2'-модифицированным нуклеозидом, таким как описанные в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления один или больше цитозинов в гэп-области Y необязательно являются 5-метил-цитозинами. В некоторых вариантах осуществления каждый цитозин в гэп-области Y является 5-метилцитозином.

[000241] В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэпмера (X в

формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') независимо имеют длину 1-20 нуклеозидов. Например, 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') могут независимо иметь длину 1-20, 1-15, 1-10, 1-7, 1-5, 1-3, 1-2, 2-5, 2-7, 3-5, 3-7, 5-20, 5-15, 5-10, 10-20, 10-15 или 15-20 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') независимо имеют длину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') имеют одинаковую длину. В некоторых вариантах осуществления, 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') имеют разную длину. В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') длиннее 3'-фланговой области гэнмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3'). В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэнмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') короче 3'-фланговой области гэнмер (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3').

[000242] В некоторых вариантах осуществления гэнмер включает 5'-X-Y-Z-3' 5-10-5, 4-12-4, 3-14-3, 2-16-2, 1-18-1, 3-10-3, 2-10-2, 1-10-1, 2-8-2, 4-6-4, 3-6-3, 2-6-2, 4-7-4, 3-7-3, 2-7-2, 4-8-4, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 2-9-2, 1-9-1, 2-10-2, 1-10-1, 1-12-1, 1-16-1, 2-15-1, 1-15-2, 1-14-3, 3-14-1, 2-14-2, 1-13-4, 4-13-1, 2-13-3, 3-13-2, 1-12-5, 5-12-1, 2-12-4, 4-12-2, 3-12-3, 1-11-6, 6-11-1, 2-11-5, 5-11-2, 3-11-4, 4-11-3, 1-17-1, 2-16-1, 1-16-2, 1-15-3, 3-15-1, 2-15-2, 1-14-4, 4-14-1, 2-14-3, 3-14-2, 1-13-5, 5-13-1, 2-13-4, 4-13-2, 3-13-3, 1-12-6, 6-12-1, 2-12-5, 5-12-2, 3-12-4, 4-12-3, 1-11-7, 7-11-1, 2-11-6, 6-11-2, 3-11-5, 5-11-3, 4-11-4, 1-18-1, 1-17-2, 2-17-1, 1-16-3, 1-16-3, 2-16-2, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-3, 3-15-2, 1-14-5, 5-14-1, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 1-13-6, 6-13-1, 2-13-5, 5-13-2, 3-13-4, 4-13-3, 1-12-7, 7-12-1, 2-12-6, 6-12-2, 3-12-5, 5-12-3, 1-11-8, 8-11-1, 2-11-7, 7-11-2, 3-11-6, 6-11-3, 4-11-5, 5-11-4, 1-18-1, 1-17-2, 2-17-1, 1-16-3, 3-16-1, 2-16-2, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-3, 3-15-2, 1-14-5, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 1-13-6, 6-13-1, 2-13-5, 5-13-2, 3-13-4, 4-13-3, 1-12-7, 7-12-1, 2-12-6, 6-12-2, 3-12-5, 5-12-3, 1-11-8, 8-11-1, 2-11-7, 7-11-2, 3-11-6, 6-11-3, 4-11-5, 5-11-4, 1-19-1, 1-18-2, 2-18-1, 1-17-3, 3-17-1, 2-17-2, 1-16-4, 4-16-1, 2-16-3, 3-16-2, 1-15-5, 2-15-4, 4-15-2, 3-15-3, 1-14-6, 6-14-1, 2-14-5, 5-14-2, 3-14-4, 4-14-3, 1-13-7, 7-13-1, 2-13-6, 6-13-2, 3-13-5, 5-13-3, 4-13-4, 1-12-8, 8-12-1, 2-12-7, 7-12-2, 3-12-6, 6-12-3, 4-12-5, 5-12-4, 2-11-8, 8-11-2, 3-11-7, 7-11-3, 4-11-6, 6-11-4, 5-11-5, 1-20-1, 1-19-2, 2-19-1, 1-18-3, 3-18-1, 2-18-2, 1-17-4, 4-17-1, 2-17-3, 3-17-2, 1-16-5, 2-16-4, 4-16-2, 3-16-3, 1-15-6, 6-15-1, 2-15-5, 5-15-2, 3-15-4, 4-15-3, 1-14-7, 7-14-1, 2-14-6, 6-14-2, 3-14-5, 5-14-3, 4-14-4, 1-13-8, 8-13-1, 2-13-7, 7-13-2, 3-13-6, 6-13-3, 4-13-5, 5-13-4, 2-12-8, 8-12-2, 3-12-7, 7-12-3, 4-12-6, 6-12-4, 5-12-5, 3-11-8, 8-11-3, 4-11-7, 7-11-4, 5-11-6, 6-11-5, 1-21-1, 1-20-2, 2-20-1, 1-20-3, 3-19-1, 2-19-2, 1-18-4, 4-18-1, 2-18-3, 3-18-2, 1-17-5, 2-17-4, 4-17-2, 3-17-3, 1-16-6, 6-16-1, 2-16-5, 5-16-2, 3-16-4, 4-16-3, 1-15-7, 7-15-1, 2-15-6, 6-15-2, 3-15-5, 5-15-3, 4-15-4, 1-14-8, 8-14-1, 2-14-7, 7-14-2, 3-14-6, 6-14-3, 4-14-5, 5-14-4, 2-13-8, 8-13-2, 3-13-7, 7-13-3, 4-13-6, 6-13-4, 5-13-5, 1-12-10, 10-12-1, 2-12-9, 9-12-2, 3-12-8, 8-12-3, 4-12-7, 7-12-4, 5-12-6, 6-12-5, 4-11-8, 8-11-4, 5-11-7, 7-11-5, 6-11-6, 1-22-1, 1-21-2, 2-21-1, 1-21-3, 3-20-1, 2-20-2, 1-19-4, 4-19-1, 2-19-3, 3-

19-2, 1-18-5, 2-18-4, 4-18-2, 3-18-3, 1-17-6, 6-17-1, 2-17-5, 5-17-2, 3-17-4, 4-17-3, 1-16-7, 7-16-1, 2-16-6, 6-16-2, 3-16-5, 5-16-3, 4-16-4, 1-15-8, 8-15-1, 2-15-7, 7-15-2, 3-15-6, 6-15-3, 4-15-5, 5-15-4, 2-14-8, 8-14-2, 3-14-7, 7-14-3, 4-14-6, 6-14-4, 5-14-5, 3-13-8, 8-13-3, 4-13-7, 7-13-4, 5-13-6, 6-13-5, 4-12-8, 8-12-4, 5-12-7, 7-12-5, 6-12-6, 5-11-8, 8-11-5, 6-11-7 или 7-11-6. Числами указано количество нуклеозидов в областях X, Y и Z в гэмпере 5'-X-Y-Z-3'.

[000243] В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеозидов в 5'-фланговой области гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') или 3'-фланговой области гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') являются модифицированными нуклеозидами (например, высокоаффинными модифицированными нуклеозидами). В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид (например, высокоаффинный модифицированный нуклеозид) является 2'-модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления высокоаффинный модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-фтор (2'-F), 2'-О-метил (2'-O-Me), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-аминопропил (2'-O-AP), 2'-О-диметиламиноэтил (2'-O-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропил (2'-O-DMAP), 2'-О-диметиламиноэтилоксиэтил (2'-O-DMAEOE) или 2'-О-N-метилацетамидо (2'-O-NMA)).

[000244] В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеозидов в 5'-фланговой области гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в 5'-фланговой области гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') является высокоаффинным модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеозидов в 3'-фланговой области гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в 3'-фланговой области гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') является высокоаффинным модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеозидов в 5'-фланговой области гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды, а один или больше нуклеозидов в 3'-фланговой области гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') представляют собой высокоаффинные модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в 5'-фланговой области гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') является высокоаффинным модифицированным нуклеозидом, и каждый нуклеозид в 3'-фланговой области гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') является высокоаффинным модифицированным нуклеозидом.

[000245] В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') включает такие же высокоаффинные нуклеозиды, как и 3'-фланговая область гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3'). Например, 5'-фланговая область гэмпера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэмпера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') может

включать один или больше небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме). В другом примере 5'-фланговая область гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') может включать один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в 5'-фланговой области гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговой области гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') является небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в 5'-фланговой области гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговой области гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК или сEt).

[000246] В некоторых вариантах осуществления гэтамер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 1-7 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где каждый нуклеозид в X и Z является небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), и каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления гэтамер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 1-7 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где каждый нуклеозид в X и Z является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК или сEt), и каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') включает различные высокоаффинные нуклеозиды, как и 3'-фланговая область гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3'). Например, 5'-фланговая область гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') может включать один или больше небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), и 3'-фланговая область гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') может включать один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt). В другом примере 3'-фланговая область гэтамера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') может включать один или больше небциклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), и 5'-фланговая область гэтамера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') может включать один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt).

[000247] В некоторых вариантах осуществления гэтамер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 1-7 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где каждый нуклеозид в X является небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), каждый нуклеозид в Z является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК или сEt), и каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления гэтамер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 1-7 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где каждый нуклеозид в X является 2'-

4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК или сEt), каждый нуклеозид в Z является небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), и каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом.

[000248] В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэпмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') включает один или больше небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме) и один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt). В некоторых вариантах осуществления 3'-фланговая область гэпмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') включает один или больше небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме) и один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt). В некоторых вариантах осуществления 5'-фланговая область гэпмера (X в формуле 5'-X-Y-Z-3') и 3'-фланговая область гэпмера (Z в формуле 5'-X-Y-Z-3') включают один или больше небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме) и один или больше 2'-4'-бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt).

[000249] В некоторых вариантах осуществления гэпмер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 2-7 (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где по меньшей мере одно, но не все (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) положения из 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 в X (5'-концевое положение является положением 1) занимает небициклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), где остальная часть нуклеозидов в X и в Z является 2'-4'-бициклическими нуклеозидами (например, ЗНК или сEt), и где каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления гэпмер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 2-7 (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где по меньшей мере одно, но не все (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) положения из 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 в Z (5'-концевое положение является положением 1) занимает небициклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), где остальная часть нуклеозидов в X и в Z является 2'-4'-бициклическими нуклеозидами (например, ЗНК или сEt), и где каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления гэпмер включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X и Z независимо имеют длину 2-7 (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) нуклеозидов, а Y имеет длину 6-10 (например, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеозидов, где по меньшей мере одно, но не все (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) положения из 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 в X и по меньшей мере одно из положений, но не все (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) положения из 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 в Z (5'-концевое положение является положением 1) заняты небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме), где остальная часть нуклеозидов в X и в Z является 2'-4'-бициклическими нуклеозидами (например, ЗНК или сEt), и где каждый нуклеозид в Y является 2'-дезоксирибонуклеозидом.

[000250] Неограничивающие примеры конфигураций гэпмеров с комбинацией небициклических 2'-модифицированных нуклеозидов (например, 2'-МОЕ или 2'-О-Ме) и 2'-



ЕК-(D)<sub>n</sub>-EEEEЕКЕК; где "А" представляет собой 2'-модифицированный нуклеозид; "В" представляет собой 2'-4'-бициклический нуклеозид; "К" представляет собой нуклеозид с затрудненным этилом (сEt); "L" представляет собой нуклеозид ЗНК; и "Е" представляет собой модифицированный рибонуклеозид 2'-МОЕ; "D" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "n" представляет собой длину гѐп-сегмента (Y в конфигурации 5'-X-Y-Z-3') и является целым числом в пределах 1-20.

[000251] В некоторых вариантах осуществления любой из гѐпмеров, описанных в настоящем документе, включает одну или больше модифицированных нуклеозидных связей (например, фосфоротиоатную связь) в каждой из областей X, Y и Z. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в любом из гѐпмеров, описанных в настоящем документе, является фосфоротиоатной связью. В некоторых вариантах осуществления каждая из областей X, Y и Z независимо включает комбинацию фосфоротиоатных связей и фосфодизфирных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в гѐп-области Y является фосфоротиоатной связью, 5'-фланговая область X включает комбинацию фосфоротиоатных связей и фосфодизфирных связей, и 3'-фланговая область Z включает комбинацию фосфоротиоатных связей и фосфодизфирных связей.

[000252] Неограничивающие примеры DMPK-нацеленных олигонуклеотидов представлены в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10.

**Таблица 8. Примеры DMPK-нацеленных олигонуклеотидов (АСО)**

SEQ ID NO:	Последовательность-мишень <sup>†</sup> (5'-3')	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность <sup>†</sup> (5'-3')
160	CGGGCCAGGTGTATGCCATG	231	CATGGCATAACCTGGCCCG
161	AGGAGAGGGACGTGTTGGTG	232	CACCAACACGTCCCTCTCCT
162	GGAGAGGGACGTGTTGGTGA	233	TCACCAACACGTCCCTCTCC
163	AGGGACGTGTTGGTGAATGG	234	CCATTCACCAACACGTCCCT
164	CAGGATGAGAАСТАССТGТА	235	TACAGGTAGTTCTCATCCTG
165	AGGATGAGAАСТАССТGTAC	236	GTACAGGTAGTTCTCATCCT
166	GAGAАСТАССТGTACСТGGT	237	ACCAGGTACAGGTAGTTCTC
167	AGAАСТАССТGTACСТGGTC	238	GACCAGGTACAGGTAGTTCT
168	GAАСТАССТGTACСТGGTCA	239	TGACCAGGTACAGGTAGTTC
169	CACTGCTGAGCAAGTTTGGG	240	CCCAAАСТTGCTCAGCAGTG
170	CTACСТGGCGGAGATTGTCA	241	TGACAАТCTCCGCCAGGTAG
171	TACСТGGCGGAGATTGTСAT	242	ATGACAАТCTCCGCCAGGTA
172	ACСТGGCGGAGATTGTСATG	243	CATGACAАТCTCCGCCAGGT
173	CСТGGCGGAGATTGTСATGG	244	CCATGACAАТCTCCGCCAGG
174	CTGGCGGAGATTGTСATGGC	245	GCCATGACAАТCTCCGCCAG
175	TGGCGGAGATTGTСATGGCC	246	GGCCATGACAАТCTCCGCCA
176	GGCGGAGATTGTСATGGCCA	247	TGGCCATGACAАТCTCCGCC
177	CCGGCTTGGCTACGTGCACA	248	TGTGCACGTAGCCAAGCCGG
178	CGGCTTGGCTACGTGCACAG	249	CTGTGCACGTAGCCAAGCCG
179	CATCCTGCTGGACCGCTGTG	250	CACAGCGGTCCAGCAGGATG
180	CTGCTGGACCGCTGTGGCCA	251	TGGCCACAGCGGTCCAGCAG
181	GAGTGTGACTGGTGGGCGCT	252	AGCGCCCACCAGTCACACTC

182	AGTGTGACTGGTGGGCGCTG	253	CAGCGCCCACCAGTCACACT
183	GTGTGACTGGTGGGCGCTGG	254	CCAGCGCCCACCAGTCACAC
184	TGGGCGCTGGGTGTATTTCGC	255	GCGAATACACCCAGCGCCCA
185	GGGCGCTGGGTGTATTTCGCC	256	GGCGAATACACCCAGCGCCC
186	GGCAAGATCGTCCACTACAA	257	TTGTAGTGGACGATCTTGCC
187	GCAAGATCGTCCACTACAAG	258	CTTGTAGTGGACGATCTTGC
188	CAAGATCGTCCACTACAAGG	259	CCTTGTAGTGGACGATCTTG
189	CTCGACTGGGATGGTCTCCG	260	CGGAGACCATCCCAGTCGAG
190	GGAGACACTGTTCGGACATTC	261	GAATGTCCGACAGTGTCTCC
191	GAGACACTGTCGGACATTCG	262	CGAATGTCCGACAGTGTCTC
192	GACAGTGAGGTCCCAGGCC	263	GGGCCTGGGACCTCACTGTC
193	CTGCTTGAGCCACACGTGCA	264	TGCACGTGTGGCTCAAGCAG
194	GGATGAAACAGCTGAAGTGG	265	CCACTTCAGCTGTTTCATCC
195	GGCTGAGGCCGAGGTGACGC	266	GCGTCACCTCGGCCTCAGCC
196	GCTGAGGCCGAGGTGACGCT	267	AGCGTCACCTCGGCCTCAGC
197	AACTTCGCCAGTCAACTACG	268	CGTAGTTGACTGGCGAAGTT
198	CAGTCCTGTGATCCGGGCC	269	GGGCCCGGATCACAGGACTG
199	GCCCTGACGTGGATGGGCAA	270	TTGCCCATCCACGTCAGGGC
200	GGCAGCAAGCCGGGCCGTCC	271	GGACGGCCCGGCTTGCTGCC
201	GCCGGGCCGTCCGTGTTCCA	272	TGGAACACGGACGGCCCGGC
202	CCCAATCCACGTTTTGGATG	273	CATCCAAAACGTGGATTGGG
203	CCAATCCACGTTTTGGATGC	274	GCATCCAAAACGTGGATTGG
204	GCTTGAGCCACACGTG	275	CACGTGTGGCTCAAGC
205	CTTGAGCCACACGTGC	276	GCACGTGTGGCTCAAG
206	TGCTTGAGCCACACGT	277	ACGTGTGGCTCAAGCA
207	CTGCTGAGCAAGTTTG	278	CAAACCTGCTCAGCAG
208	ATGAAACAGCTGAAGT	279	ACTTCAGCTGTTTCAT
209	CTTCGCCAGTCAACTA	280	TAGTTGACTGGCGAAG
210	GTCCTGTGATCCGGGC	281	GCCCGGATCACAGGAC
211	GGCGGAGATTGTCATG	282	CATGACAATCTCCGCC
212	CTGAGGCCGAGGTGAC	283	GTCACCTCGGCCTCAG
213	AACTACCTGTACCTGG	284	CCAGGTACAGGTAGTT
214	AGAGGGACGTGTTGGT	285	ACCAACACGTCCCTCT
215	TGCTGAGCAAGTTTGG	286	CCAAACTTGCTCAGCA
216	TGAAACAGCTGAAGTG	287	CACTTCAGCTGTTTCA
217	TTCGCCAGTCAACTAC	288	GTAGTTGACTGGCGAA
218	TCCTGTGATCCGGGCC	289	GGCCCGGATCACAGGA
219	ACTGCTGAGCAAGTTT	290	AAACTTGCTCAGCAGT
220	GATGAAACAGCTGAAG	291	CTTCAGCTGTTTCATC
221	ACTTCGCCAGTCAACT	292	AGTTGACTGGCGAAGT
222	AGTCCTGTGATCCGGG	293	CCCGGATCACAGGACT
223	GCGGAGATTGTCATGG	294	CCATGACAATCTCCGC
224	TGGCGGAGATTGTCAT	295	ATGACAATCTCCGCCA
225	TGAGGCCGAGGTGACG	296	CGTCACCTCGGCCTCA
226	GCTGAGGCCGAGGTGA	297	TCACCTCGGCCTCAGC
227	ACTACCTGTACCTGGT	298	ACCAGGTACAGGTAGT
228	GAACTACCTGTACCTG	299	CAGGTACAGGTAGTTC
229	GAGGGACGTGTTGGTG	300	CACCAACACGTCCCTC
230	GAGAGGGACGTGTTGG	301	CCAACACGTCCCTCTC

† Каждая тиминовое основание (T) в любом из олигонуклеотидов и/или последовательностей-мишеней, представленных в Таблице 8, может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U). Последовательности-мишени, перечисленные в Таблице 8, содержат T, однако предусмотрено связывание DMPK-нацеленного олигонуклеотида с РНК и/или ДНК.

**Таблица 9. Примеры DMPK-нацеленных олигонуклеотидов (АСО)**

Название АСО	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность† (5'-3')	Структура АСО† (5'-3')
ASO1	302	CAUGGCATACACCTGGCCCG	oC*oA*oU*oG*oG*dC*dA*dT*dA*dC*dA*dC*dC*dT*dG*oG*oC*oC*oC*oG
ASO2	303	CACCAACACGTCCCTCUCU	oC*oA*oC*oC*oA*dA*dC*dA*xdC*dG*dT*dC*dC*dC*dT*oC*oU*oC*oC*oU
ASO3	304	UCACCAACACGTCCCUCUCC	oU*oC*oA*oC*oC*dA*dA*dC*dA*xdC*dG*dT*dC*dC*dC*oU*oC*oU*oC*oC
ASO4	305	CCAUUCACCAACACGUC	oC*oC*oA*oU*oU*dC*dA*dC*dC*dA*dA*dC*dA*xdC*dG*oU*oC*oC*oC*oU
ASO5	306	UACAGGTAGTTCTCAUCCUG	oU*oA*oC*oA*oG*dG*dT*dA*dG*dT*dT*dC*dT*dC*dA*oU*oC*oC*oU*oG
ASO6	307	GUACAGGTAGTTCTCAUCU	oG*oU*oA*oC*oA*dG*dG*dT*dA*dG*dT*dT*dC*dT*dC*oA*oU*oC*oC*oU
ASO7	308	ACCAGGTACAGGTAGUUCUC	oA*oC*oC*oA*oG*dG*dT*dA*dC*dA*dG*dG*dT*dA*dG*oU*oU*oC*oU*oC
ASO8	309	GACCAGGTACAGGTAGUUCU	oG*oA*oC*oC*oA*dG*dG*dT*dA*dC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*oU*oC*oU
ASO9	310	UGACCAGGTACAGGTAGUUC	oU*oG*oA*oC*oC*dA*dG*dG*dT*dA*dC*dA*dG*dG*dT*oA*xoG*oU*oU*oC
ASO10	311	CCCAAACCTTGCTCAGCAGUG	oC*oC*oC*oA*oA*dA*dC*dT*dT*dG*dC*dT*dC*dA*dG*oC*oA*oG*oU*oG
ASO11	312	UGACAATCTCCGCCAGGUAG	oU*oG*oA*oC*oA*dA*dT*dC*dT*dC*xdC*dG*dC*dC*dA*oG*oG*oU*oA*oG
ASO12	313	AUGACAATCTCCGCCAGGUA	oA*oU*oG*oA*oC*dA*dA*dT*dC*dT*dC*xdC*dG*dC*dC*oA*oG*oG*oU*oA
ASO13	314	CAUGACAATCTCCGCCAGGU	oC*oA*oU*oG*oA*dC*dA*dA*dT*dC*dT*dC*xdC*dG*dC*oC*oA*oG*oG*oU
ASO14	315	CCAUGACAATCTCCGCCAGG	oC*oC*oA*oU*oG*dA*dC*dA*dA*dT*dC*dT*dC*xdC*dG*oC*oC*oA*oG*oG
ASO15	316	GCCAUGACAATCTCCGCCAG	oG*oC*oC*oA*oU*dG*dA*dC*dA*dA*dT*dC*dT*dC*xdC*oG*oC*oC*oA*oG
ASO16	246	GGCCATGACAATCTCCGCCA	oG*oG*oC*oC*oA*dT*dG*dA*dC*dA*dA*dT*dC*dT*dC*oC*oG*oC*oC*oA
ASO17	317	UGGCCATGACAATCTCCGCC	oU*oG*oG*oC*oC*dA*dT*dG*dA*dC*dA*dA*dT*dC*dT*oC*oC*oG*oC*oC
ASO18	318	UGUGCACGTAGCCAAGCCGG	oU*oG*oU*oG*oC*dA*xdC*dG*dT*dA*dG*dC*dC*dA*dA*oG*oC*oC*oG*oG
ASO19	319	CUGUGCACGTAGCCAAGCCG	oC*oU*oG*oU*oG*dC*dA*xdC*dG*dT*dA*dG*dC*dC*dA*oA*oG*oC*oC*oG
ASO20	320	CACAGCGGTCCAGCAGGAUG	oC*oA*oC*oA*oG*xdC*dG*dG*dT*dC*dC*dA*dG*dC*dA*oG*oG*oA*oU*oG

ASO21	321	UGGCCACAGCGGTCCAG CAG	oU*oG*oG*oC*oC*dA*dC*dA*dG*xdC* dG*dG*dT*dC*dC*oA*oG*oC*oA*oG
ASO22	322	AGCGCCCACCAGTCACAC UC	oA*oG*oC*oG*oC*dC*dC*dA*dC*dC*d A*dG*dT*dC*dA*oC*oA*oC*oU*oC
ASO23	323	CAGCGCCCACCAGTCACA CU	oC*oA*oG*oC*oG*dC*dC*dA*dC*d C*dA*dG*dT*dC*oA*oC*oA*oC*oU
ASO24	254	CCAGCGCCCACCAGTCAC AC	oC*oC*oA*oG*oC*dG*dC*dC*dA*d C*dC*dA*dG*dT*oC*oA*oC*oA*oC
ASO25	255	GCGAATACACCCAGCGC CCA	oG*oC*oG*oA*oA*dT*dA*dC*dA*dC*d C*dC*dA*dG*xdC*oG*oC*oC*oC*oA
ASO26	256	GGCGAATACACCCAGCG CCC	oG*oG*oC*oG*oA*dA*dT*dA*dC*dA*d C*dC*dC*dA*dG*oC*oG*oC*oC*oC
ASO27	324	UUGUAGTGGACGATCUU GCC	oU*oU*oG*oU*oA*dG*dT*dG*dG*dA* xdC*dG*dA*dT*dC*oU*oU*oG*oC*oC
ASO28	325	CUUGUAGTGGACGATCU UGC	oC*oU*oU*oG*oU*dA*dG*dT*dG*dG* dA*xdC*dG*dA*dT*oC*oU*oU*oG*oC
ASO29	326	CCUUGTAGTGGACGAUC UUG	oC*oC*oU*oU*oG*dT*dA*dG*dT*dG*d G*dA*xdC*dG*dA*oU*oC*oU*oU*oG
ASO30	327	CGGAGACCATCCAGUC GAG	oC*oG*oG*oA*oG*dA*dC*dC*dA*dT*d C*dC*dC*dA*dG*oU*oC*oG*oA*oG
ASO31	328	GAAUGTCCGACAGTGUC UCC	oG*oA*oA*oU*oG*dT*dC*xdC*dG*dA* dC*dA*dG*dT*dG*oU*oC*oU*oC*oC
ASO32	329	CGAAUGTCCGACAGTGU CUC	oC*oG*oA*oA*oU*dG*dT*dC*xdC*dG* dA*dC*dA*dG*dT*oG*oU*oC*oU*oC
ASO33	330	GGGCTGGGACCTCACU GUC	oG*oG*oG*oC*oC*dT*dG*dG*dG*dA*d C*dC*dT*dC*dA*oC*oU*oG*oU*oC
ASO34	331	UGCACGTGTGGCTCAAGC AG	oU*oG*oC*oA*oC*dG*dT*dG*dT*dG*d G*dC*dT*dC*dA*oA*oG*oC*oA*oG
ASO35	332	CCACUTCAGCTGTTTCAU CC	oC*oC*oA*oC*oU*dT*dC*dA*dG*dC*d T*dG*dT*dT*dT*oC*oA*oU*oC*oC
ASO36	333	GCGUCACCTCGGCCTCAG CC	oG*oC*oG*oU*oC*dA*dC*dC*dT*xdC* dG*dG*dC*dC*dT*oC*oA*oG*oC*oC
ASO37	334	AGCGUCACCTCGGCCUC AGC	oA*oG*oC*oG*oU*dC*dA*dC*dC*dT*x dC*dG*dG*dC*dC*oU*oC*oA*oG*oC
ASO38	335	CGUAGTTGACTGGCGAA GUU	oC*oG*oU*oA*oG*dT*dT*dG*dA*dC*d T*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*oG*oU*oU
ASO39	336	GGGCCCGGATCACAGGA CUG	oG*oG*oG*oC*oC*xdC*dG*dG*dA*dT* dC*dA*dC*dA*dG*oG*oA*oC*oU*oG
ASO40	337	UUGCCCATCCACGTCAGG GC	oU*oU*oG*oC*oC*dC*dA*dT*dC*dC*d A*xdC*dG*dT*dC*oA*oG*oG*oG*oC
ASO41	338	GGACGGCCCGGCTTGCU GCC	oG*oG*oA*oC*oG*dG*dC*dC*xdC*dG* dG*dC*dT*dT*dG*oC*oU*oG*oC*oC
ASO42	339	UGGAACACGGACGGCCC GGC	oU*oG*oG*oA*oA*dC*dA*xdC*dG*dG* *dA*xdC*dG*dG*dC*oC*oC*oG*oG*oC
ASO43	340	CAUCCAAAACGTGGAUU GGG	oC*oA*oU*oC*oC*dA*dA*dA*dA*xdC* dG*dT*dG*dG*dA*oU*oU*oG*oG*oG
ASO44	341	GCAUCCAAAACGTGGAU UGG	oG*oC*oA*oU*oC*dC*dA*dA*dA*dA* xdC*dG*dT*dG*dG*oA*oU*oU*oG*oG

†Каждое тиминное основание (T) в любом из олигонуклеотидов, представленных в Таблице 9, может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием

(U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T. Каждый U и каждое цитидиновое основание (C) могут быть, в альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), независимо и необязательно метилированы. "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь. Каждый АСО, перечисленный в Таблице 9, имеет полностью PS-скелет, и конфигурацию гэнмера 5'-X-Y-Z-3' EEEEE-(D)<sub>10</sub>-EEEE, где "E" обозначает 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "D" обозначает 2'-дезоксирибонуклеозид, и подстрочный индекс указывает количество 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y. Каждый АСО может быть необязательно модифицирован NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> на своем 5'-конце, и связь между NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> и 5'-концевым нуклеозидом необязательно является фосфодиэфирной связью.

**Таблица 10. Примеры ДМРК-нацеленных олигонуклеотидов (АСО)**

Название АСО	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность <sup>†</sup> (5'-3')	Структура АСО <sup>†</sup> (5'-3')
ASO45	275	CACGTGTGGCTCAAGC	x+C*+A*xoC*oG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*oA*oA*+G*x+C
ASO46	275	CACGTGTGGCTCAAGC	xoC*oA*x+C*+G*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*+*+A*oG*xoC
ASO47	276	GCACGTGTGGCTCAAG	+G*x+C*oA*xoC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xoC*oA*+*+G
ASO48	276	GCACGTGTGGCTCAAG	oG*xoC*+A*x+C*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*x+C*+A*oA*oG
ASO49	342	ACGUGTGGCTCAAGCA	+A*x+C*oG*oU*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*oA*oG*x+C*+A
ASO50	342	ACGUGTGGCTCAAGCA	oA*xoC*+G*+U*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*+*+G*xoC*oA
ASO51	278	CAAACCTTGCTCAGCAG	x+C*+A*oA*oA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*oG*xoC*+*+G
ASO52	343	ACUUCAGCTGTTUCAU	+A*x+C*oU*oU*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*oU*xoC*+*+U
ASO53	344	UAGUTGACTGGCGAAG	+U*+A*oG*oU*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*oG*oA*+*+G
ASO54	281	GCCCGGATCACAGGAC	+G*x+C*xoC*xoC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*xdC*dA*oG*oG*+A*x+C
ASO55	345	CAUGACAATCTCCGCC	x+C*+A*oU*oG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xoC*oG*x+C*x+C
ASO56	346	GUCACCTCGGCCUCAG	+G*+U*xoC*oA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*dC*oU*xoC*+*+G
ASO57	347	CCAGGTACAGGTAGUU	x+C*x+C*oA*oG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*oA*oG*+U*+U
ASO58	348	ACCAACACGTCCCUCU	+A*x+C*xoC*oA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xoC*oU*x+C*+U
ASO59	286	CCAAACTTGCTCAGCA	x+C*x+C*oA*oA*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*oA*oG*x+C*+A

ASO60	349	CACUTCAGCTGTUUCA	x+C*+A*xoC*oU*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*oU*oU*x+C*+A
ASO61	350	GUAGTTGACTGGCGAA	+G*+U*oA*oG*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xoC*oG*++A
ASO62	289	GGCCCGGATCACAGGA	+G*+G*xoC*xoC*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*oA*oG*+G*+A
ASO63	351	AAACTTGCTCAGCAGU	+A*+A*oA*xoC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*xoC*oA*+G*+U
ASO64	352	CUUCAGCTGTTTCAUC	x+C*+U*oU*xoC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*xoC*oA*+U*x+C
ASO65	353	AGUUGACTGGCGAAGU	+A*+G*oU*oU*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*+G*+U
ASO66	354	CCCGGATCACAGGACU	x+C*x+C*xoC*oG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*oG*oA*x+C*+U
ASO67	278	CAAACCTTGCTCAGCAG	xoC*oA* +*+A*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*+G*x+C*oA*oG
ASO68	343	ACUUCAGCTGTTUCAU	oA*xoC*+U*+U*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*+U*x+C*oA*oU
ASO69	344	UAGUTGACTGGCGAAG	oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*+G*+A*oA*oG
ASO70	281	GCCCGGATCACAGGAC	oG*xoC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xoC
ASO71	286	CCAAACTTGCTCAGCA	xoC*xoC* +*+A*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*+*+G*xoC*oA
ASO72	349	CACUTCAGCTGTUUCA	xoC*oA*x+C*+U*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*+U*+U*xoC*oA
ASO73	350	GUAGTTGACTGGCGAA	oG*oU* +*+G*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*x+C*+G*oA*oA
ASO74	289	GGCCCGGATCACAGGA	oG*oG*x+C*x+C*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*++G*oG*oA
ASO75	351	AAACTTGCTCAGCAGU	oA*oA*+A*x+C*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*x+C*+A*oG*oU
ASO76	352	CUUCAGCTGTTTCAUC	xoC*oU*+U*x+C*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*x+C*+A*oU*xoC
ASO77	353	AGUUGACTGGCGAAGU	oA*oG*+U*+U*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*++A*oG*oU
ASO78	354	CCCGGATCACAGGACU	xoC*xoC*x+C*+G*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*+G*+A*xoC*oU
ASO79	355	CCAUGACAATCTCCGC	x+C*x+C*oA*oU*dG*dA*xdC*dA*dA*dT*x dC*dT*xoC*xoC*+G*x+C
ASO80	356	AUGACAATCTCCGCCA	+A*+U*oG*oA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xdC*oG*xoC*x+C*+A
ASO81	357	CGUCACCTCGGCCUCA	x+C*+G*oU*xoC*dA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xoC*oU*x+C*+A
ASO82	358	UCACCTCGGCCTCAGC	+U*x+C*oA*xoC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xdC*dT*xoC*oA*+G*x+C
ASO83	359	ACCAGGTACAGGUAGU	+A*x+C*xoC*oA*dG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U

ASO84	360	CAGGTACAGGTAGUUC	$x+C^*+A^*oG^*oG^*dT^*dA^*xdC^*dA^*dG^*dG^*dT^*dA^*oG^*oU^*+U^*x+C$
ASO85	361	CACCAACACGTCCCUC	$x+C^*+A^*xoC^*xoC^*dA^*dA^*xdC^*dA^*xdC^*dG^*dT^*xdC^*xoC^*xoC^*+U^*x+C$
ASO86	362	CCAACACGTCCCUCUC	$x+C^*x+C^*oA^*oA^*xdC^*dA^*xdC^*dG^*dT^*xdC^*xdC^*xdC^*oU^*xoC^*+U^*x+C$

† Каждое тиминовое основание (T) в любом из олигонуклеотидов, представленных в Таблице 10, может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T. Каждый U и каждое цитидиновое основание (C) могут быть, в альтернативе или дополнительно (например, дополнительно), независимо и необязательно метилированы. "xC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь. Каждый АСО, перечисленный в Таблице 10, имеет полностью PS-скелет и конфигурацию гэнмера 5'-X-Y-Z-3' LLEE-(D)<sub>8</sub>EELL или EELL-(D)<sub>8</sub>LLEE, где "E" обозначает 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "L" обозначает 3НК; "D" обозначает 2'-дезоксирибонуклеозид, и подстрочный индекс указывает количество 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y. Каждый АСО может быть необязательно модифицирован NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> на своем 5'-конце, и связь между NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> и 5'-концевым нуклеозидом необязательно является фосфодиэфирной связью.

[000253] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, имеет длину 15-25 нуклеозидов (например, 15-20, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеозидов) и включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательным нуклеозидами (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательными нуклеозидами) любой из SEQ ID NO: 160-230. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, 3НК, сEt или ЭНК); Y включает 6-15 (например, 6-10, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15) связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и Z включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, 3НК, сEt или ЭНК).

[000254] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает по меньшей мере 15

последовательных нуклеозидов (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательных нуклеозидов) нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); Y включает 6-15 (например, 6-10, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15) связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и Z включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК).

[000255] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где X включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); Y включает 6-15 (например, 6-10, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15) связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и Z включает 3-7 (например, 3-5, 3, 4, 5, 6 или 7) связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК).

[000256] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, имеет длину 15-25 нуклеозидов (например, 15-20, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеозидов), включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательными нуклеозидами) любой из SEQ ID NO: 160-230 и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей

мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом или 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом).

[000257] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, имеет длину 15-25 нуклеозидов (например, 15-20, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеозидов), включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательными нуклеозидами) любой из SEQ ID NO: 160-230 и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом) и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является небициклическими 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК).

[000258] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, имеет длину 15-25 нуклеозидов (например, 15-20, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеозидов), включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательными нуклеозидами) любой из SEQ ID NO: 160-230 и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК,

cEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления X включает по меньшей мере один 2'-4'-бициклический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небициклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид), и/или (например, и) Z включает по меньшей мере один 2'-4'-бициклический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небициклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид).

[000259] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательных нуклеозидов) нуклеотида последовательности любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом или 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом).

[000260] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательных нуклеозидов) нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или

ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является небикалическими 2'-модифицированным нуклеозидами (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом) и/или (например, и), каждый нуклеозид в Z является небикалическими 2'-модифицированным нуклеозидами (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-4'-бикалическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-4'-бикалическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК).

[000261] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 последовательных нуклеозидов) нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления X включает по меньшей мере один 2'-4'-бикалический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небикалический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид) и/или (например, и) Z включает по меньшей мере один 2'-4'-бикалический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небикалический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид).

[000262] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или

ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) или небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом или 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом).

[000263] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом) и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является небциклическим 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в X является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и/или (например, и) каждый нуклеозид в Z является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом (например, ЗНК, сEt или ЭНК).

[000264] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид, описанный в настоящем документе, включает нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T, и включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК); где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом (например, 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом, 2'-О-Ме-модифицированным нуклеозидом, ЗНК, сEt или ЭНК). В некоторых вариантах осуществления, X включает по меньшей мере один 2'-4'-бициклический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небциклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид) и/или

(например, и) Z включает по меньшей мере один 2'-4'-бициклический нуклеозид (например, ЗНК, сEt или ЭНК) и по меньшей мере один небициклический 2'-модифицированный нуклеозид (например, 2'-МОЕ-модифицированный нуклеозид или 2'-О-Ме-модифицированный нуклеозид).

[000265] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в DMPK-нацеленном олигонуклеотиде является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей, где, необязательно, фосфодизэфирные межнуклеозидные связи присутствуют в X и/или Z. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает 1 фосфодизэфирную межнуклеозидную связь (PO), 2 PO, 3 PO, 4 PO, 5 PO, 6 PO, 7 PO, 8 PO, 9 PO, 10 PO, 11 PO, 12 PO, 13 PO, 14 PO, 15 PO, 16 PO, 17 PO, 18 PO, 19 PO, 20 PO, 21 PO, 22 PO, 23 PO, 24 PO, 25 PO, 26 PO, 27 PO, 28 PO или 29 PO, а остальные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными межнуклеозидными связями (PS). Например, 20-нуклеотидный DMPK-нацеленный олигонуклеотид может включать 1 PO и 18 PS, 2 PO и 17 PS, 3 PO и 16 PS, 4 PO и 15 PS, 5 PO и 14 PS, 6 PO и 13 PS, 7 PO и 12 PS, 8 PO и 11 PS, 9 PO и 10 PS, 10 PO и 9 PS, 11 PO и 8 PS, 12 PO и 7 PS, 13 PO и 6 PS, 14 PO и 5 PS, 15 PO и 4 PS, 16 PO и 3 PS, 17 PO и 2 PS или 18 PO и 1 PS. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в гзп-области Y является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью, X включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей, и Z включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в гзп-области Y является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью, каждая межнуклеозидная связь в X является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью, и Z включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь в гзп-области Y является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью, X включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодизэфирных межнуклеозидных связей, и каждая межнуклеозидная связь в Z является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью. Например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид может включать фланговые области X и Z, имеющие комбинированный фосфодизэфирный/фосфоротиоатный скелет, и гзп-область Y, имеющую полностью фосфоротиоатный скелет, или может включать одну фланговую область (т.е. X или Z), имеющую комбинированный фосфодизэфирный/фосфоротиоатный скелет, другую

фланговую область, имеющую полностью фосфоротиоатный скелет, и гэта-область Y, имеющую полностью фосфоротиоатный скелет. В некоторых вариантах осуществления гэта-область Y включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, и каждая фланговая область X и Y или независимо имеет полностью фосфоротиоатный скелет, или включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей и одну или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей. Например, ДМРК-нацеленный олигонуклеотид может включать фланговые области X и Z, имеющие комбинированный фосфодиэфирный/фосфоротиоатный скелет, и гэта-область Y, имеющую комбинированный фосфодиэфирный/фосфоротиоатный скелет.

[000266] В некоторых вариантах осуществления предложен антисмысловый олигонуклеотид формулы:  $(L)_{X1}(E)_{X2}(L)_{X3}(D)_{X4}(L)_{X5}(E)_{X6}(L)_{X7}$ :

где каждый (L) представляет собой 2'-4'-бициклический нуклеозид,

где каждый (E) представляет собой небциклический 2'-модифицированный нуклеозид,

где каждый (D) представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид,

где X1 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего L,

где X2 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего E,

где X3 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего L,

где X4 независимо является целым числом от 5 до 12, обозначающим количество случаев D,

где X5 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего L,

где X6 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего E,

где X7 независимо является целым числом от 0 до 5, обозначающим количество случаев соответствующего L, и

где по меньшей мере один из X1, X2 и X3 находится в диапазоне 1-5, и по меньшей мере один из X5, X6 и X7 находится в диапазоне 1-5.

[000267] В некоторых вариантах осуществления каждое из X1, X3, X5 и X7 равно 0, а X2 и X6 независимо равны 1, 2, 3, 4 или 5.

[000268] В некоторых вариантах осуществления каждое из X1, X2, X5 и X6 равно 0, а X3 и X7 независимо равны 1, 2, 3, 4 или 5.

[000269] В некоторых вариантах осуществления каждое из X3 и X5 равно 0, а X1, X2, X6 и X7 независимо равны 1, 2, 3, 4 или 5.

[000270] В некоторых вариантах осуществления каждое из X1 и X7 равно 0, а X2, X3, X5 и X6 независимо равны 1, 2, 3, 4 или 5.

[000271] В некоторых вариантах осуществления X4 равно 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[000272] В некоторых вариантах осуществления 2'-4'-бициклический нуклеозид выбран из ЗНК, сEt и ЭНК нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления небциклический 2'-модифицированный нуклеозид являются 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом или 2'-ОМе-модифицированным нуклеозидом.

[000273] В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды олигонуклеотидов соединены фосфоротиоатными межнуклеозидными связями, фосфодиэфирными межнуклеозидными связями или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает только фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, соединяющие каждый нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает комбинацию фосфоротиоатных и фосфодиэфирных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает только фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, соединяющие каждую пару 2'-дезоксирибонуклеозидов и комбинацию фосфоротиоатных и фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, соединяющих остальные нуклеозиды.

[000274] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3':

X	Y	Z
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEEEE,
EEE	(D) <sub>10</sub>	EEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EE,
LLL	(D) <sub>10</sub>	LLL,
EELL	(D) <sub>8</sub>	LLEE,
LLEE	(D) <sub>8</sub>	EELL или
LLEEE	(D) <sub>10</sub>	EEELL,

[000275] где "E" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "L" представляет собой ЗНК; "D" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; и "10" или "8" является количеством 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y, и где олигонуклеотид включает фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, фосфодиэфирные межнуклеозидные связи или их комбинацию.

[000276] В некоторых вариантах осуществления, в любом из DMPK-нацеленных олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе, каждый цитидин (например, 2'-модифицированный цитидин) в X и/или Z необязательно и независимо представляет собой 5-метилцитидин, и/или каждый уридин (например, 2'-модифицированный уридин) в X и/или Z необязательно и независимо представляет собой 5-метилуридин.

[000277] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид выбран из АСО, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10. В

некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен последовательности-мишени, перечисленной в Таблице 8.

[000278] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 205, 211, 214, 217, 222, 215, 220 и 225. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 205, 214, 215 и 220. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 211, 217, 222 и 225. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 205, 214, 217 и 222. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 211, 215, 220 и 225.

[000279] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 276, 282, 285, 286, 288, 291, 293, 296, 345, 348, 350, 352, 354 и 357. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 276, 285, 286, 291, 348 и 352. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 282, 288, 293, 296, 345, 350, 354 и 357. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 276, 285, 288, 293, 348, 350 и 354. В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 282, 286, 291, 296, 345, 352 и 357. В некоторых вариантах осуществления каждое тиминное основание (Т) DMPK-нацеленного олигонуклеотида может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т.

[000280] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
 x+C\*A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 +G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
 x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),  
 xoC\*xoC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 286),  
 xoC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*xoC (SEQ ID NO: 352) и  
 x+C\*+G\*oU\*xoC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),

где "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет

собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[000281] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 xoC\*xoC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 286) и  
 xoC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*xoC (SEQ ID NO: 352),

где "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[000282] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
 +G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
 x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354) и  
 x+C\*+G\*oU\*xoC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),

где "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[000283] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 +G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350) и  
 x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),

где "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[000284] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),

$\text{xoC}^*\text{xoC}^*+\text{A}^*+\text{A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{xoC}^*\text{oU}^*+\text{U}^*\text{x}^*\text{C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x}^*\text{C}^*+\text{A}^*\text{oU}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 352) и  
 $\text{x}^*\text{C}^*+\text{G}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x}^*\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 357),

где "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

[000285] В некоторых вариантах осуществления любой из DMPK-нацеленных олигонуклеотидов может находиться в форме соли, например, в виде натриевой, калиевой или магниевой соли.

[000286] В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид (например, концевой нуклеозид) любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10), конъюгирован с аминогруппой, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления спейсер включает алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления спейсер включает полиэтиленгликолевую группу. В некоторых вариантах осуществления фосфодиэфирная связь присутствует между спейсером и 5'- или 3'-нуклеозидами олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид (например, концевой нуклеозид) любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10), конъюгирован со спейсером, который является замещенным или незамещенным алифатическим, замещенным или незамещенным гетероалифатическим, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, -O-, -N(R<sup>A</sup>)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, -NR<sup>A</sup>C(=O)R<sup>A</sup>-, -C(=O)R<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)O-, -NR<sup>A</sup>C(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>S(O)<sub>2</sub>- или их комбинацией; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления спейсер является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, -O-, -N(R<sup>A</sup>)- или -C(=O)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub> или их комбинацией.

[000287] В некоторых вариантах осуществления 5'- или 3'-нуклеозид любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящем документе (например, олигонуклеотидов, перечисленных в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10), конъюгирован с соединением формулы -NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n является целым числом от 1 до 12. В некоторых вариантах осуществления n равно 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых вариантах осуществления между соединением формулы NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- и 5'- или 3'-нуклеозидом олигонуклеотида присутствует фосфодиэфирная связь. В некоторых вариантах осуществления соединение

формулы  $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$  конъюгируют с олигонуклеотидом посредством реакции между 6-амино-1-гексанолом ( $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-OH}$ ) и 5'-фосфатом олигонуклеотида.

[000288] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с направляющим средством, например, нацеленным на мышцы средством, таким как антитело против TfR1, например, через аминогруппу.

### **С. Линкеры**

[000289] Комплексы, описанные в настоящем документе, как правило, включают линкер, который ковалентно связывает любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, с молекулярной нагрузкой. Линкер включает по меньшей мере одну ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть одинарной связью, например, дисульфидной связью или дисульфидным мостиком, которые ковалентно связывают антитело против TfR1 с молекулярной нагрузкой. Однако в некоторых вариантах осуществления линкер может ковалентно связывать любое из антител против TfR1, описанных в настоящем документе, с молекулярной нагрузкой посредством множества ковалентных связей. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым линкером. Однако в некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым линкером. Линкер обычно стабилен *in vitro* и *in vivo* и может быть стабильным в некоторых клеточных окружениях. Кроме того, как правило, линкер не оказывает отрицательного влияния на функциональные свойства антитела против TfR1 или молекулярной нагрузки. Примеры и способы синтеза линкеров известны в уровне техники (см., например, Kline, T. et al., "Methods to Make Homogenous Antibody Drug Conjugates", *Pharmaceutical Research*, 2015, 32:11, 3480-3493.; Jain, N. et al. "Current ADC Linker Chemistry" *Pharm Res.* 2015, 32:11, 3526-3540; McCombs, J.R. and Owen, S.C. "Antibody Drug Conjugates: Design and Selection of Linker, Payload and Conjugation Chemistry" *AAPS J.* 2015, 17:2, 339-351).

[000290] Линкер, как правило, будет содержать две разные реакционноспособные группы, которые обеспечивают возможность присоединения как к антителу против TfR1, так и к молекулярной нагрузке. В некоторых вариантах осуществления две разных реакционноспособных группы могут быть нуклеофилом и/или электрофилом. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит два разных электрофила или нуклеофила, которые являются специфичными в отношении двух разных нуклеофилов или электрофилов. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 путем конъюгирования с остатком лизина или остатком цистеина антитела против TfR1. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с остатком цистеина антитела против TfR1 через малеимидсодержащий линкер, где, необязательно, малеимидсодержащий линкер включает малеимидокапроильную или малеимидометил-циклогексан-1-карбоксилатную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с остатком цистеина антитела против TfR1 или тиол-функционализированной молекулярной нагрузкой через 3-арилпропионитрильную функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан

с остатком лизина антитела против TfR1. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой независимо через амидную связь, карбаматную связь, гидразид, триазол, тиоэфир и/или дисульфидную связь.

#### **i. Расщепляемые линкеры**

[000291] Расщепляемый линкер может быть протеаза-чувствительным линкером, рН-чувствительным линкером или глутатион-чувствительным линкером. Такие линкеры, как правило, расщепляются только внутриклеточно и предпочтительно являются стабильными во внеклеточных средах, например, внеклеточных по отношению к мышечной клетке или клетке ЦНС.

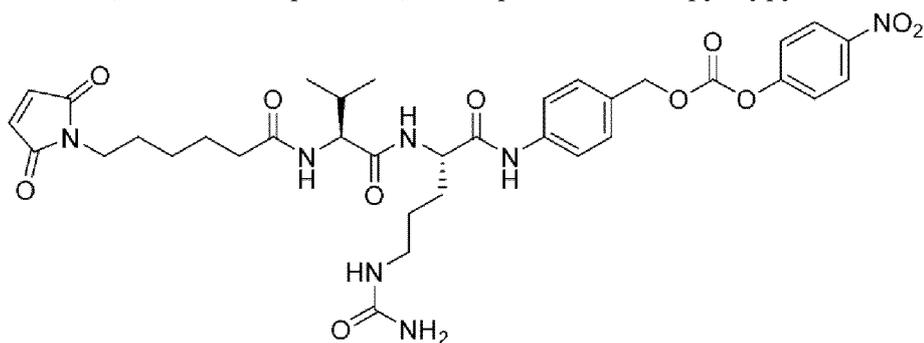
[000292] Протеаза-чувствительные линкеры расщепляются в результате ферментативной активности протеазы. Эти линкеры, как правило, включают пептидные последовательности и могут иметь длину 2-10 аминокислот, приблизительно 2-5 аминокислот, приблизительно 5-10 аминокислот, приблизительно 10 аминокислот, приблизительно 5 аминокислот, приблизительно 3 аминокислоты или приблизительно 2 аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления пептидная последовательность может включать природные аминокислоты, например, цистеин, аланин, или неприродные или модифицированные аминокислоты. Неприродные аминокислоты включают  $\beta$ -аминокислоты, гомо-аминокислоты, производные пролина, 3-замещенные производные аланина, аминокислоты с линейной основной цепью, N-метиламинокислоты и другие аминокислоты, известные в данной области. В некоторых вариантах осуществления протеаза-чувствительный линкер включает последовательность валин-цитруллин или аланин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления протеаза-чувствительный линкер может расщепляться лизосомальной протеазой, например, катепсином В, и/или (например, и) эндосомальной протеазой.

[000293] рН-чувствительный линкер представляет собой ковалентную связь, которая с легкостью расщепляется в условиях высокого или низкого рН. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер может расщепляться при рН в диапазоне 4-6. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер включает гидразин или циклический ацеталь. В некоторых вариантах осуществления рН-чувствительный линкер расщепляется в эндосоме или лизосоме.

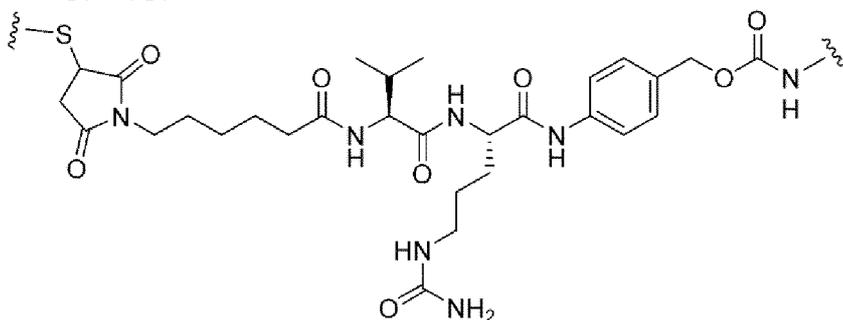
[000294] В некоторых вариантах осуществления глутатион-чувствительный линкер включает дисульфидную группу. В некоторых вариантах осуществления глутатион-чувствительный линкер расщепляется в результате реакции дисульфидного обмена с глутатионсодержащим соединением в клетке. В некоторых вариантах осуществления дисульфидная группа дополнительно включает по меньшей мере одну аминокислоту, например, остаток цистеина.

[000295] В некоторых вариантах осуществления линкер включает последовательность валин-цитруллин (например, как описано в патенте США 6,214,345, включенном в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах

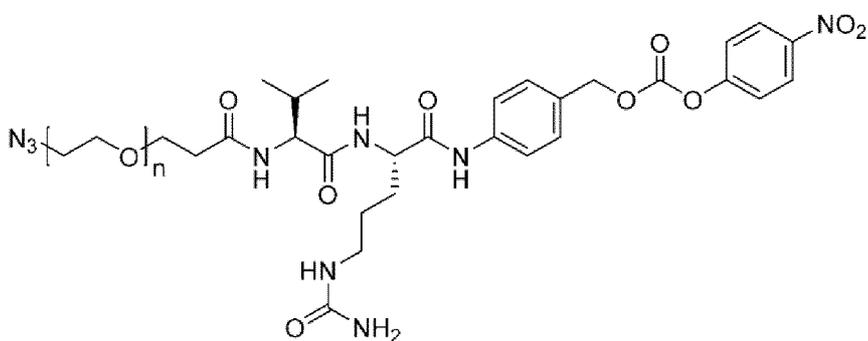
осуществления, до конъюгирования, линкер включает структуру:



[000296] В некоторых вариантах осуществления, после конъюгирования, линкер включает структуру:



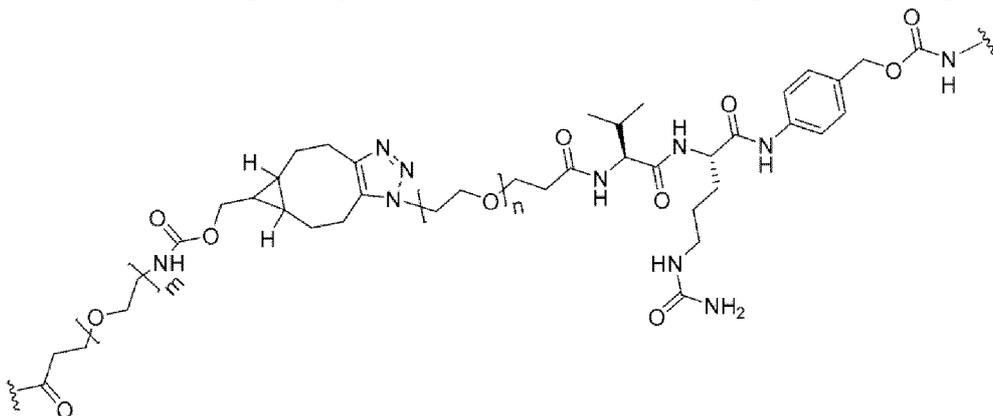
[000297] В некоторых вариантах осуществления, до конъюгирования, линкер включает структуру:



(A)

где  $n$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3.

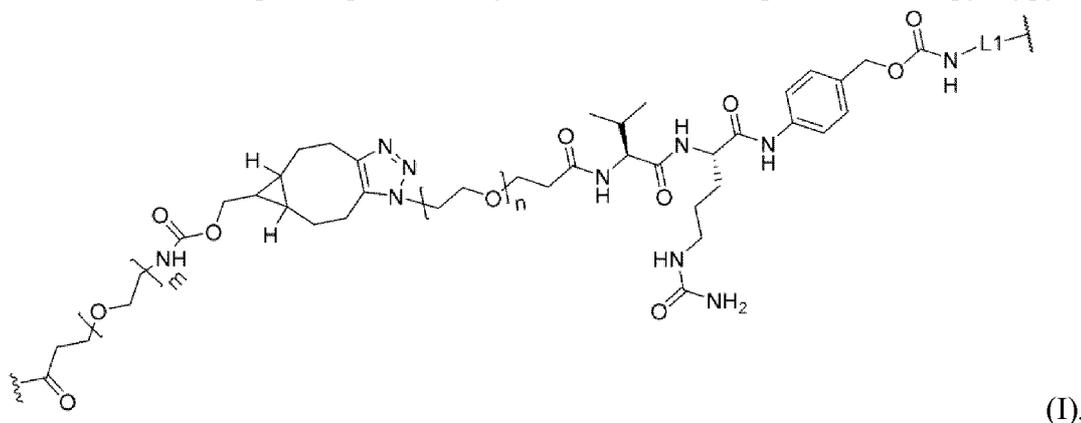
[000298] В некоторых вариантах осуществления линкер включает структуру:



(H),

где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4.

[000299] В некоторых вариантах осуществления линкер включает структуру:



где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4.

## ii. Нерасщепляемые линкеры

[000300] В некоторых вариантах осуществления могут использоваться нерасщепляемые линкеры. Обычно нерасщепляемый линкер не может легко расщепляться в клеточном или физиологическом окружении. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер включает необязательно замещенную алкильную группу, где заместители могут включать галогены, гидроксильные группы, кислородсодержащие группы и другие обычные заместители. В некоторых вариантах осуществления линкер может включать необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный арилен, гетероарилен, пептидную последовательность, включающую по меньшей мере одну неприродную аминокислоту, усеченный гликан, сахар или сахара, которые не могут подвергаться ферментативному расщеплению, азид, алкин-азид, пептидную последовательность, включающую последовательность LPXT, тиоэфир, биотин, бифенил, повторяющиеся звенья полиэтиленгликоля или эквивалентных соединений, сложные эфиры кислот, амиды кислот, сульфамиды и/или алкокси-амино линкер. В некоторых вариантах осуществления для ковалентного связывания антитела против TfR1, включающего последовательность LPXT, с молекулярной нагрузкой, включающей последовательность (G)<sub>n</sub>, может использоваться сортаза-опосредованное лигирование (см., например, Proft T. Sortase-mediated protein ligation: an emerging biotechnology tool for protein modification and immobilization. *Biotechnol Lett.* 2010, 32(1):1-10).

[000301] В некоторых вариантах осуществления линкер может включать замещенный алкилен, необязательно замещенный алкенилен, необязательно замещенный алкинилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный циклоалкенилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, дополнительно включающий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; необязательно замещенный гетероциклилен, дополнительно включающий по

меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, имин, необязательно замещенные азотсодержащие соединения, необязательно замещенные кислородсодержащие O соединения, необязательно замещенные серасодержащие соединения или поли(алкиленоксид), например, полиэтиленоксид или полипропиленоксид. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым N-гамма-малеимидобутирил-оксисукцинимид-сложноэфирным (GMBS) линкером.

### iii. Конъюгирование линкера

[000302] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой посредством фосфатной, тиоэфирной, эфирной, углерод-углеродной, карбаматной или амидной связи. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с олигонуклеотидом через фосфатную или фосфоротиоатную группу, например, концевой фосфат олигонуклеотидного скелета. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связан с антителом против TfR1 через остаток лизина или цистеина, присутствующий в антителе против TfR1.

[000303] В некоторых вариантах осуществления линкер или его часть ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции циклоприсоединения между азидом и алкином с образованием триазола, где азид или алкин могут присутствовать на антителе против TfR1, молекулярной нагрузке или линкере. В некоторых вариантах осуществления алкин может быть циклическим алкином, например, циклооктином. В некоторых вариантах осуществления алкин может быть бициклононином (также известным как бицикло[6.1.0]нонин или BCN) или замещенным бициклононином. В некоторых вариантах осуществления циклооктин является таким, как описано в публикации международной заявки на патент WO2011136645, опубликованной 3 ноября 2011 года под названием "*Fused Cyclooctyne Compounds And Their Use In Metal-free Click Reactions*". В некоторых вариантах осуществления азид может быть молекулой сахара или углевода, который включает азид. В некоторых вариантах осуществления азид может быть 6-азидо-6-дезоксигалактозой или 6-азидо-N-ацетилгалактозамином. В некоторых вариантах осуществления молекула сахара или углевода, включающая азид, является такой, как описано в публикации международной заявки на патент WO2016170186, опубликованной 27 октября 2016 года под названием "*Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From A  $\beta(1,4)$ -N-Acetylgalactosaminyltransferase*". В некоторых вариантах осуществления реакция циклоприсоединения между азидом и алкином с образованием триазола, где азид или алкин могут быть расположены на антителе против TfR1, молекулярноц нагрузке или линкере, является такой, как описано в публикации международной заявки на патент WO2014065661, опубликованной 1 мая 2014 года под названием "*Modified antibody, antibody-conjugate and process for the preparation thereof*"; или публикации международной заявки на патент WO2016170186, опубликованной 27 октября 2016 года под названием "*Process For The Modification Of A Glycoprotein Using A*

*Glycosyltransferase That Is Or Is Derived From A  $\beta(1,4)$ -N-Acetylgalactosaminyltransferase".*

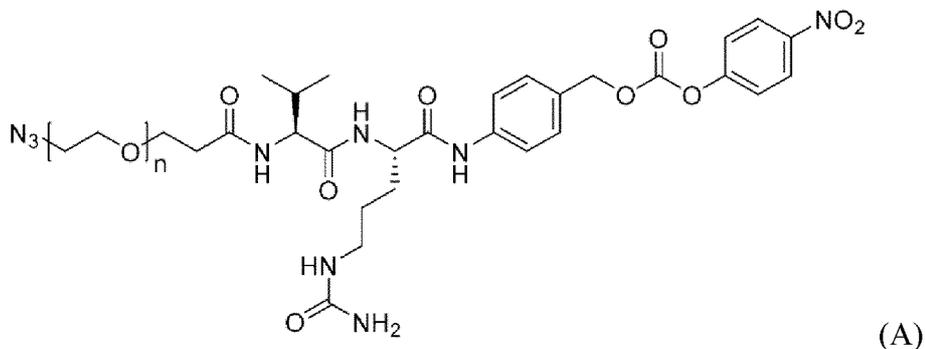
[000304] В некоторых вариантах осуществления линкер включает спейсер, например, полиэтиленгликолевый спейсер или ацил/карбамоил-сульфамидный спейсер, например, HydraSpacespacer™. В некоторых вариантах осуществления спейсер является таким, как описано в Verkade, J.M.M. et al., "A Polar Sulfamide Spacer Significantly Enhances the Manufacturability, Stability, and Therapeutic Index of Antibody-Drug Conjugates", *Antibodies*, 2018, 7, 12.

[000305] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции Дильса-Альдера между диенофилом и диен/гетеродиеном, где диенофил или диен/гетеродиен могут присутствовать на антителе против TfR1, молекулярной нагрузке или линкере. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью других перициклических реакций, таких как еновая реакция. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции образования амидной, тиоамидной или сульфонамидной связи. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакции конденсации с образованием оксимной, гидразоновой или семикарбазидной группы, присутствующей между линкером и антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой.

[000306] В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывают с антителом против TfR1 и/или (например, и) молекулярной нагрузкой с помощью реакций сопряженного присоединения между нуклеофилом, например, амином или гидроксильной группой, и электрофилом, например, карбоновой кислотой, карбонатом или альдегидом. В некоторых вариантах осуществления нуклеофил может присутствовать на линкере, а электрофил может присутствовать на антителе против TfR1 или молекулярной нагрузке до реакции между линкером и антителом против TfR1 или молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления электрофил может присутствовать на линкере, а нуклеофил может присутствовать на антителе против TfR1 или молекулярной нагрузке до реакции между линкером и антителом против TfR1 или молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления электрофил может быть азидом, пентафторфенилом, кремневыми центрами, карбонилем, карбоновой кислотой, ангидридом, изоцианатом, тиоизоцианатом, сукцинимидиловым сложным эфиром, сульфосукцинимидиловым сложным эфиром, малеимидом, алкилгалидом, алкил-псевдогалидом, эпоксидом, эписульфидом, азиридином, арилом, активированным фосфорным центром и/или активированным серным центром. В некоторых вариантах осуществления нуклеофил может быть необязательно замещенным алкеном, необязательно замещенным алкином, необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероциклилом, гидроксильной группой, аминогруппой, алкиламиногруппой, анилидогруппой и/или

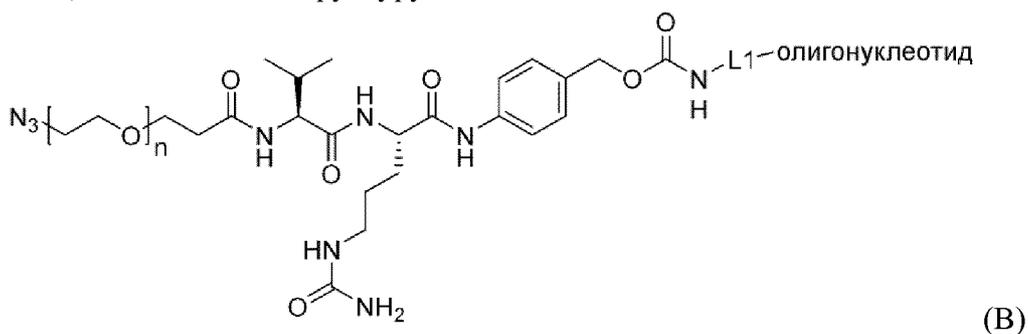
тиоловой группой.

[000307] В некоторых вариантах осуществления линкер включает последовательность валин-цитруллин, ковалентно связанную с реакционноспособной химической группой (например, азидной группой или BСN группой для клик-химии). В некоторых вариантах осуществления линкер, включающий последовательность валин-цитруллин, ковалентно связанную с реакционноспособной химической группой (например, азидной группой для клик-химии), включает структуру:



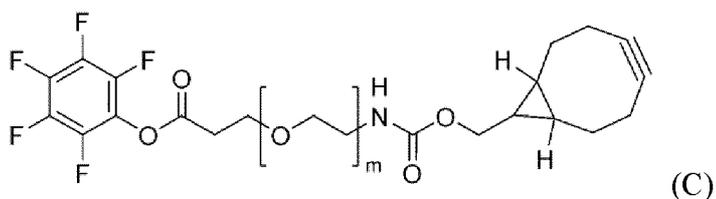
где  $n$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3.

[000308] В некоторых вариантах осуществления линкер, включающий структуру Формулы (A), ковалентно связан (например, необязательно через дополнительные химические группы) с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления линкер, включающий структуру Формулы (A), ковалентно связан с олигонуклеотидом, например, посредством нуклеофильного замещения амин-L1-олигонуклеотидами, образующими карбаматную связь, с получением соединения, включающего структуру:



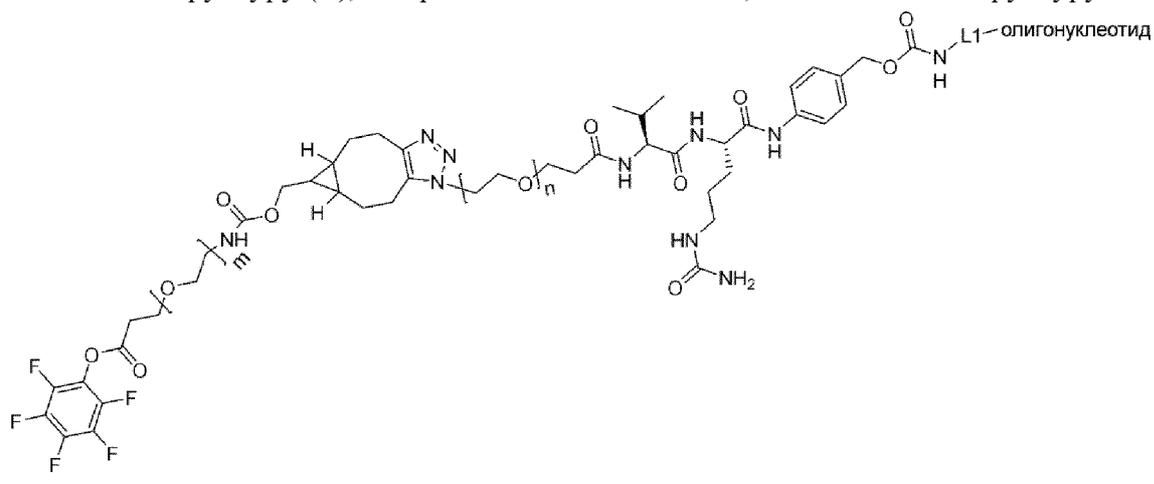
где  $n$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3.

[000309] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (B) дополнительно ковалентно связано через триазол с дополнительными группами, где триазол образуется в результате клик-реакции между азидом Формулы (A) или Формулы (B) и алкином, присутствующим на бициклононине. В некоторых вариантах осуществления соединения, включающее бициклононин, включает структуру:



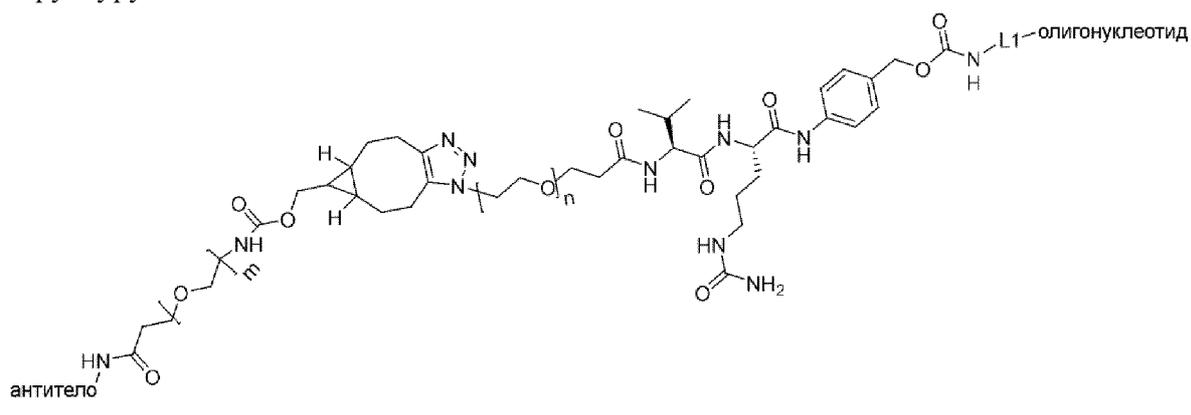
где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 4.

[000310] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (B), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (C), с образованием соединения, включающего структуру:



где  $n$  является любым числом от 0-10, и где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3, а  $m$  равно 4.

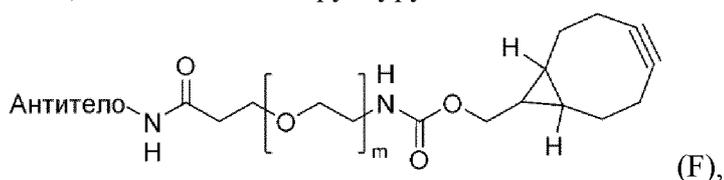
[000311] В некоторых вариантах осуществления соединение структуры (D) далее ковалентно связано с лизином антитела против TfR1, формируя комплекс, включающий структуру:



где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4. Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

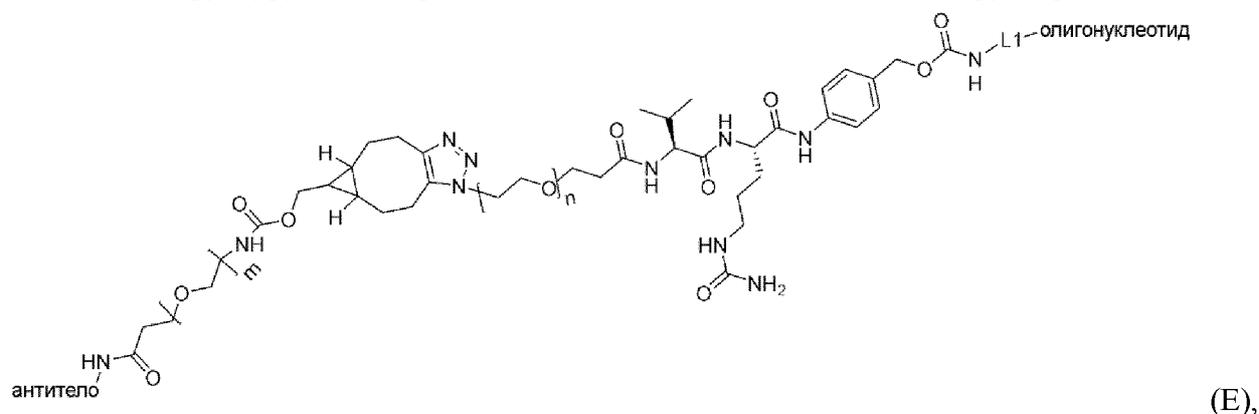
[000312] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (C)

дополнительно ковалентно связано с лизином антитела против TfR1 с образованием соединения, включающего структуру:



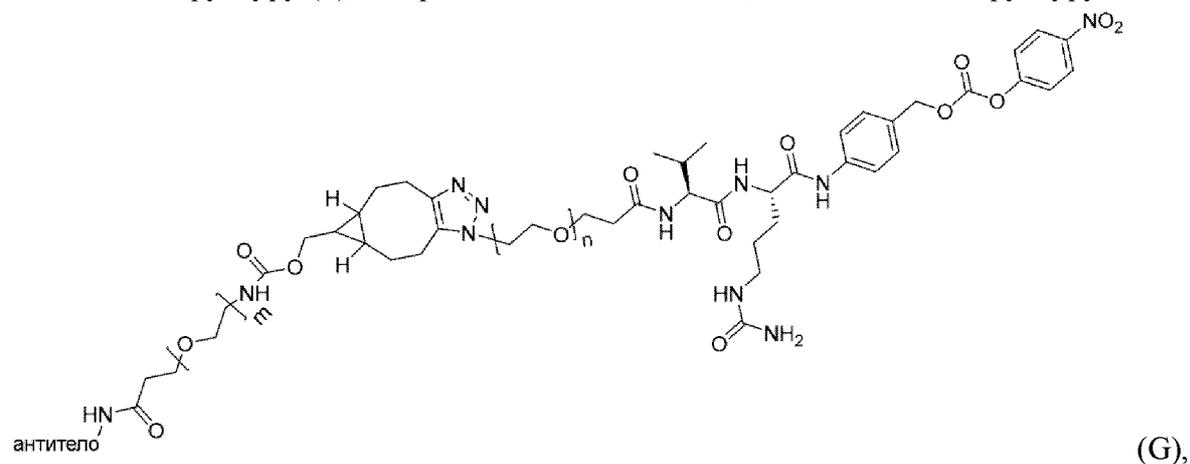
где  $m$  равно 0-15 (например, 4). Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (F), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, такого как эpsilon-амин лизина.

[000313] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (B), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (F), с образованием комплекса, включающего структуру:



где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4. Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

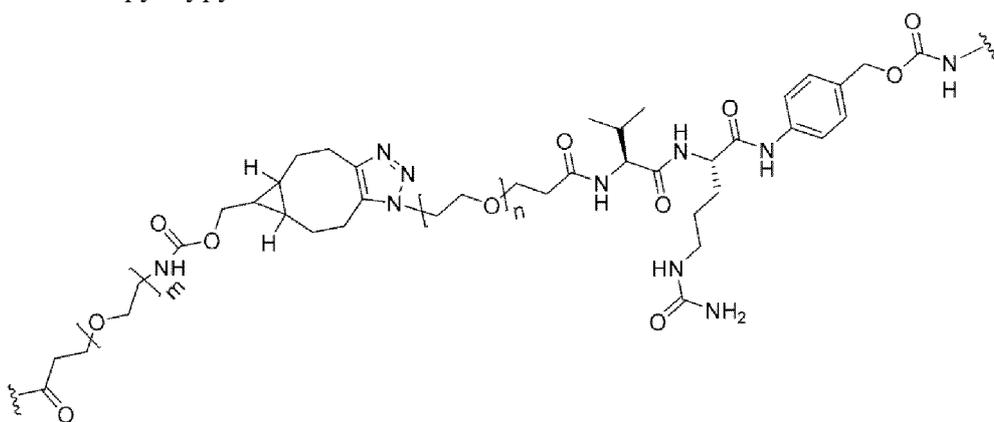
[000314] В некоторых вариантах осуществления азид соединения, имеющего структуру (A), образует триазол в результате клик-реакции с алкином соединения, имеющего структуру (F), с образованием соединения, включающего структуру:



где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В

некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид ковалентно связан с соединением, включающим структуру формулы (G), с образованием в результате комплекса, включающего структуру формулы (E). Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (G), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

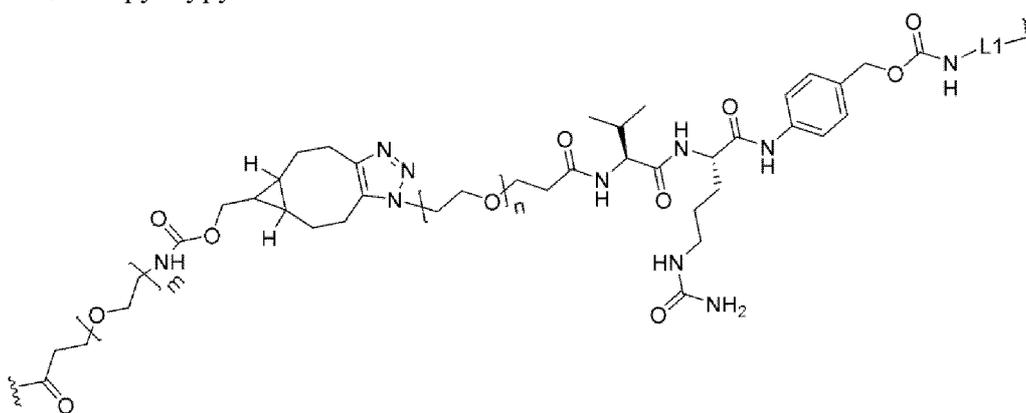
[000315] В некоторых вариантах осуществления, в любом из комплексов, описанных в настоящем документе, антитело против TfR1 ковалентно связано через лизин антитела против TfR1 с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом) через линкер, включающий структуру:



(H),

где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4.

[000316] В некоторых вариантах осуществления, в любом из комплексов, описанных в настоящем документе, антитело против TfR1 ковалентно связано через лизин антитела против TfR1 с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом) через линкер, включающий структуру:

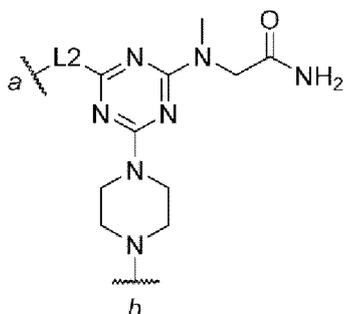


(I),

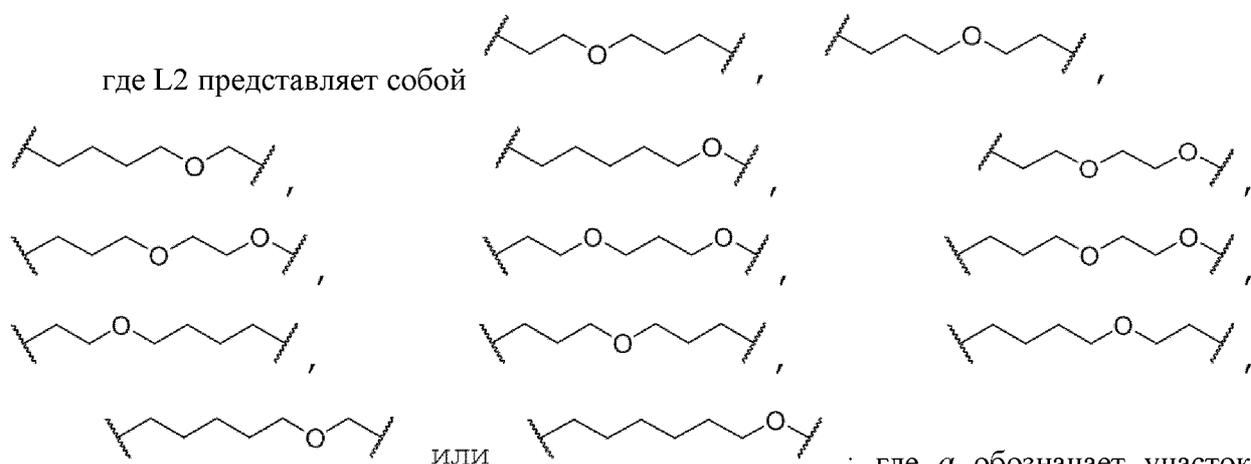
где  $n$  является любым числом от 0-10, где  $m$  является любым числом от 0-10. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3 и/или (например, и)  $m$  равно 4.

[000317] В некоторых вариантах осуществления, в формулах (B), (D), (E) и (I), L1 является спейсером, который представляет собой замещенный или незамещенный алифатический, замещенный или незамещенный гетероалифатический, замещенный или

незамещенный карбоциклиллен, замещенный или незамещенный гетероциклиллен, замещенный или незамещенный арилен, замещенный или незамещенный гетероариллен, -O-, -N(R<sup>A</sup>)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, -NR<sup>A</sup>C(=O)R<sup>A</sup>-, -C(=O)R<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)O-, -NR<sup>A</sup>C(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R<sup>A</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>S(O)<sub>2</sub>- или их комбинацию, где каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой:

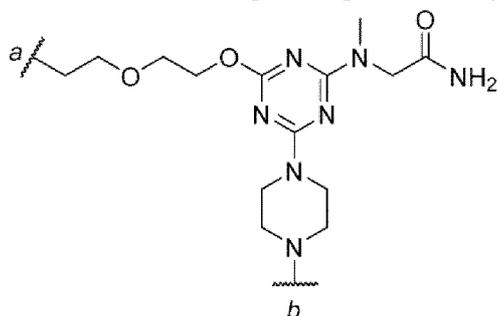


где L2 представляет собой



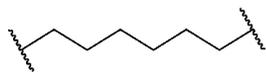
; где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

[000318] В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой:



где *a* обозначает участок, непосредственно связанный с карбаматной группой формул (B), (D), (E) и (I); и *b* обозначает участок, ковалентно связанный (непосредственно или через дополнительные химические группы) с олигонуклеотидом.

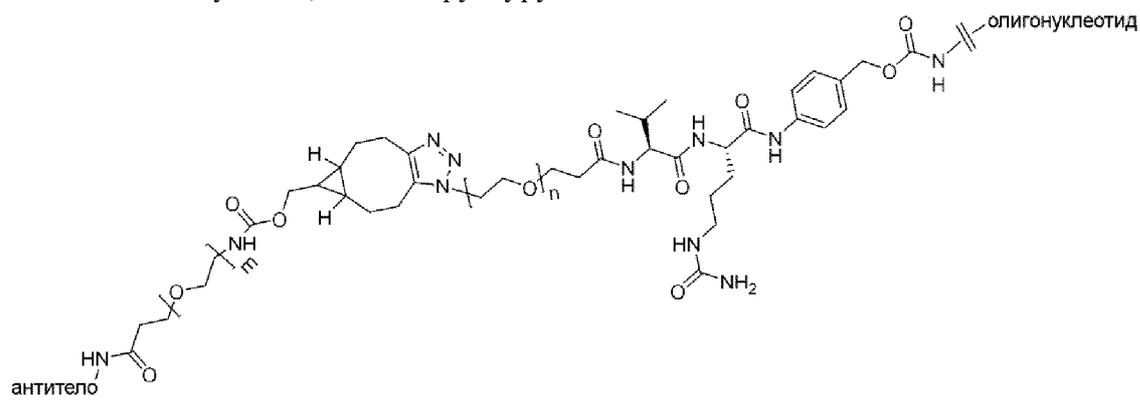
[000319] В некоторых вариантах осуществления L1 представляет собой



[000320] В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 соединен с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления связь L1 с 5'-фосфатом олигонуклеотида образует фосфодиэфирную связь между L1 и олигонуклеотидом.

[000321] В некоторых вариантах осуществления L1 является необязательным (например, не должен обязательно присутствовать).

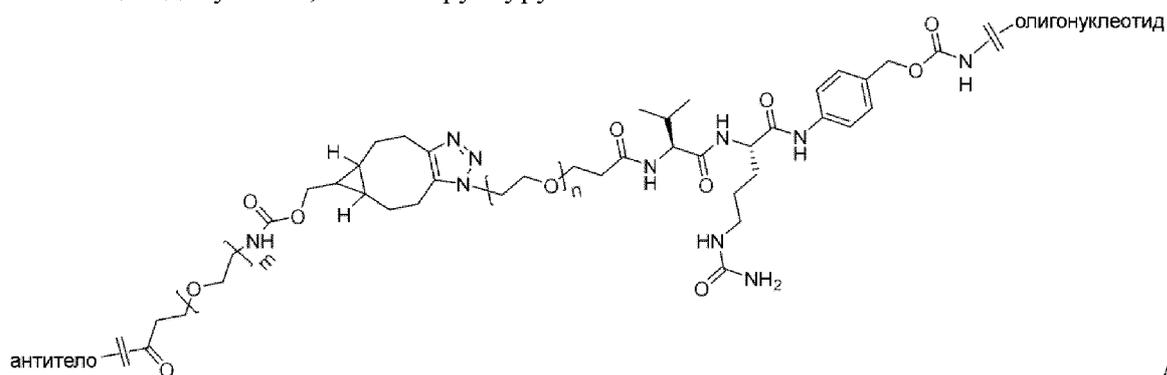
[000322] В некоторых вариантах осуществления любой из комплексов, описанных в настоящем документе, имеет структуру:



(J),

где  $n$  равно 0-15 (например, 3), а  $m$  равно 0-15 (например, 4). Нужно понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (J), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

[000323] В некоторых вариантах осуществления любой из комплексов, описанных в настоящем документе, имеет структуру:



(K),

где  $n$  равно 0-15 (например, 3), а  $m$  равно 0-15 (например, 4).

[000324] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид модифицируют путем включения аминогруппы на 5'-конце, 3'-конце или внутри (например, в виде аминифункционализованного нуклеинового основания), перед связыванием с соединением, например, соединением формулы (A) или формулы (G).

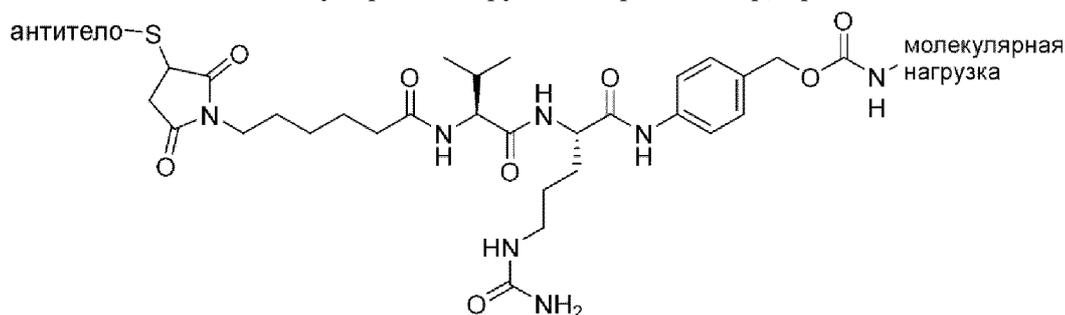
[000325] Несмотря на то, что конъюгирование линкера описано в контексте антител против TfR1 и олигонуклеотидных молекулярных нагрузок, следует понимать, что

предусмотрено использование такого конъюгирования линкера с другими нацеленными на мышцы средствами, такими как другие нацеленные на мышцы антитела, и/или с другими молекулярными нагрузками.

#### **D. Примеры комплексов антител-молекулярных нагрузок**

[000326] Кроме того, в настоящем документе предложены неограничивающие примеры комплексов, включающих любые антитела против TfR1, описанные в настоящем документе, ковалентно связанные с любой из молекулярных нагрузок (например, олигонуклеотидом), описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против TfR1 (например, любое из антител против TfR1, представленных в Таблицах 2-7) ковалентно связано с молекулярной нагрузкой (например, олигонуклеотидом, таким как олигонуклеотиды, представленные в Таблице 8, Таблице 9 и Таблице 10) через линкер. Может использоваться любой из линкеров, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, если молекулярная нагрузка является олигонуклеотидом, линкер соединяют с 5'-концом олигонуклеотида, 3'-концом олигонуклеотида или внутренним участком олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления линкер соединяют с антителом против TfR1 через тиол-реакционноспособную связь (например, через цистеин в антителе против TfR1). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, включающий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через аминогруппу (например, через лизин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000327] Пример структуры комплекса, включающего антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер, представлен ниже:



где линкер связан с антителом через тиол-реакционноспособную связь (например, через цистеин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000328] Другой пример структуры комплекса, включающего антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер, представлен ниже:



документе, включает антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например, антитела, представленные в Таблицах 2-7), ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, описанное в настоящем документе (например, антитела, представленные в Таблицах 2-7), ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой через линкер (например, линкер, включающий последовательность валин-цитруллин). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, включающий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через тиол-реакционноспособную связь (например, через цистеин в антителе). В некоторых вариантах осуществления линкер (например, линкер, включающий последовательность валин-цитруллин), соединяют с антителом (например, антителом против TfR1, описанным в настоящем документе) через аминокислотную группу (например, через лизин в антителе). В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000332] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител, перечисленных в Таблице 2. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000333] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 или SEQ ID NO: 72, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000334] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000335] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем

документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000336] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000337] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или SEQ ID NO: 79, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000338] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000339] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000340] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000341] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000342] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92 или SEQ ID NO: 94, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000343] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000344] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000345] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98 или SEQ ID NO: 99, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000346] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000347] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

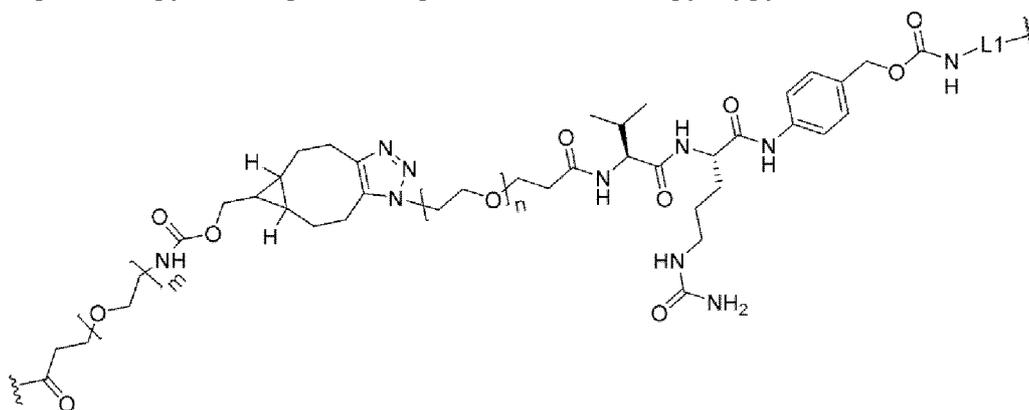
[000348] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000349] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 или SEQ ID NO: 103, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000350] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь, включающую

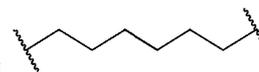
аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158 или SEQ ID NO: 159, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157. В некоторых вариантах осуществления молекулярная нагрузка представляет собой DMPK-нацеленный олигонуклеотид (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10).

[000351] В любом из примеров комплексов, описанных в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, антитело против TfR1 ковалентно связано с молекулярной нагрузкой через линкер, включающий структуру:

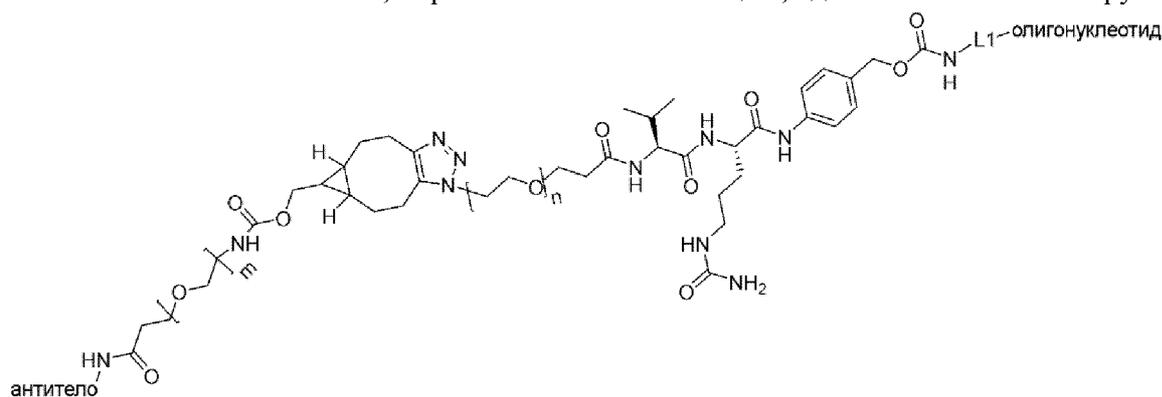


(I),

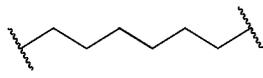
где  $n$  равно 3,  $m$  равно 4, и  $L1$  представляет собой



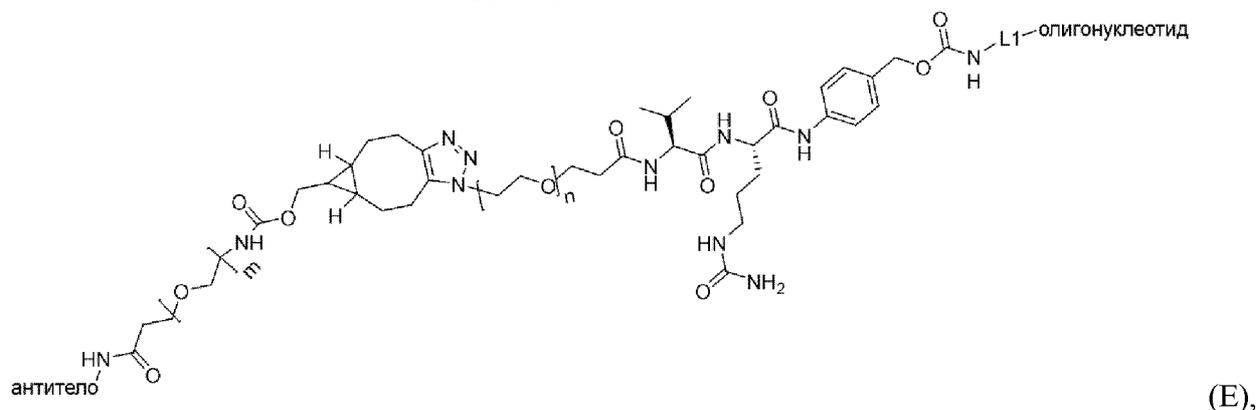
[000352] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMPK-нацеленного олигонуклеотида (например, DMPK-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10) через лизин в антителе против TfR1, где антитело против TfR1 включает CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого из антител, перечисленных в Таблице 2, где комплекс имеет структуру:

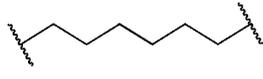


(E),

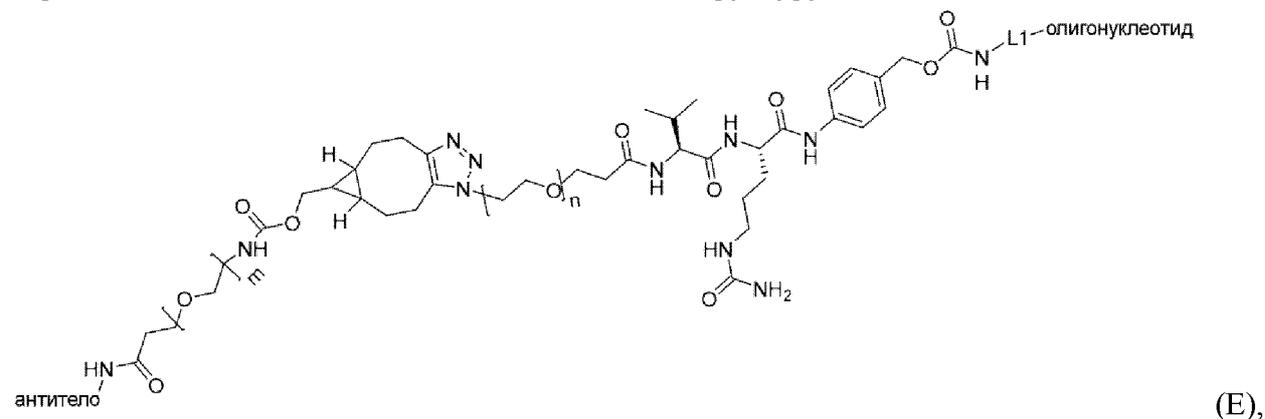
где  $n$  равно 3,  $m$  равно 4, и где  $L1$  представляет собой . Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

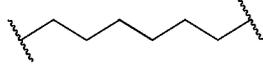
[000353] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMPK-нацеленного олигонуклеотида (например, DMPK-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10) через лизин в антителе против TfR1, где антитело против TfR1 включает VH и VL любого из антител, перечисленных в Таблице 3, где комплекс имеет структуру:



где  $n$  равно 3,  $m$  равно 4, и где L1 представляет собой . Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

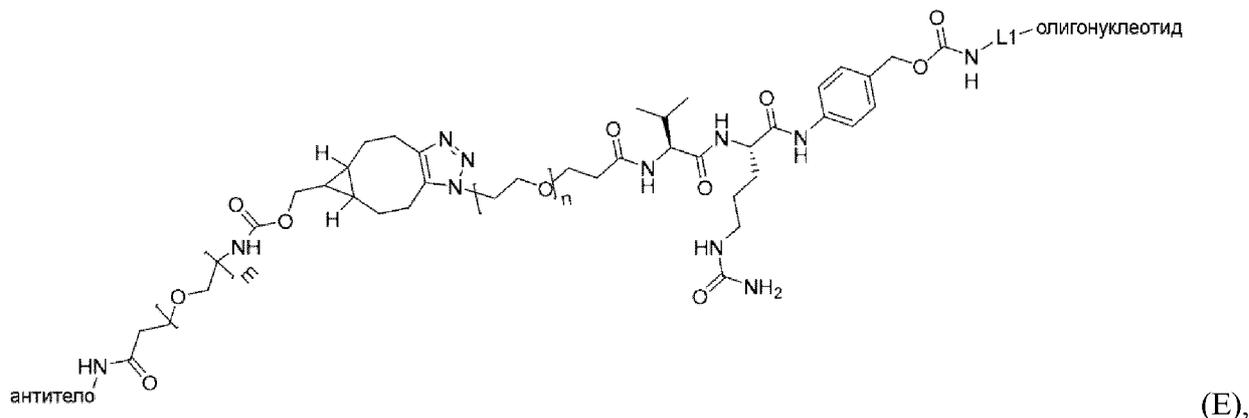
[000354] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает антитело против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMPK-нацеленного олигонуклеотида (например, DMPK-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10) через лизин в антителе против TfR1, где антитело против TfR1 включает тяжелую цепь и легкую цепь любого из антител, перечисленных в Таблице 4, где комплекс имеет структуру:

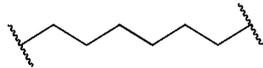


где  $n$  равно 3,  $m$  равно 4, и где L1 представляет собой . Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин

лизина.

[000355] В некоторых вариантах осуществления комплекс, описанный в настоящем документе, включает Fab против TfR1, ковалентно связанное с 5'-концом DMPK-нацеленного олигонуклеотида (например, DMPK-нацеленного олигонуклеотида, перечисленного в Таблице 8, Таблице 9 или Таблице 10) через лизин в антителе против TfR1, где Fab против TfR1 включает тяжелую цепь и легкую цепь любого из антител, перечисленных в Таблице 5, где комплекс имеет структуру:



где  $n$  равно 3,  $m$  равно 4, и где L1 представляет собой . Следует понимать, что амид, показанный соединенным с антителом против TfR1 в Формуле (E), образуется в результате реакции с амином антитела против TfR1, таким как эpsilon-амин лизина.

[000356] В некоторых вариантах осуществления L1 связан с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления L1 связан с 5'-фосфатом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления связь L1 с 5'-фосфатом олигонуклеотида образует фосфодиэфирную связь между L1 и олигонуклеотидом.

[000357] В некоторых вариантах осуществления L1 является необязательным (например, не должен обязательно присутствовать).

[000358] В некоторых вариантах осуществления DMPK-нацеленный олигонуклеотид комплекса, описанного в настоящем документе, включает структуру, выбранную из:

+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
 x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 +G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
 x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),  
 xoC\*xoC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 286),  
 xoC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*xoC (SEQ ID NO: 352) и  
 x+C\*+G\*oU\*xoC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-

дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

### III. Составы

[000359] Комплексы, предложенные в настоящем документе, могут быть изготовлены любым подходящим образом. Как правило, комплексы, предложенные в настоящем документе, изготавливаются способом, подходящим для фармацевтического применения. Например, комплексы могут доставлять субъекту при использовании состава, который сводит к минимуму разложение, облегчает доставку и/или (например, и) всасывание, или придает другое полезное свойство комплексам в составе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены композиции, включающие комплексы и фармацевтически приемлемые носители. Такие композиции могут изготавливаться соответствующим образом в виде таких составов, что при введении субъекту либо в непосредственное окружение клетки-мишени, либо системно, достаточное количество комплексов проникает в клетки-мишени (например, мышечные клетки или клетки ЦНС). В некоторых вариантах осуществления комплексы изготавливаются в виде составов в буферных растворах, таких как фосфатно-солевые буферные растворы, липосомы, мицеллярные структуры и капсиды.

[000360] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления композиции могут включать отдельно один или больше компонентов комплексов, представленных в настоящем документе, (например, нацеленные на мышцы средства, линкеры, молекулярные нагрузки или молекулы-предшественники любых из них).

[000361] В некоторых вариантах осуществления комплексы включают в воду или в водный раствор (например, воду с регуляторами pH). В некоторых вариантах осуществления комплексы включают в основные буферные водные растворы (например, PBS). В некоторых вариантах осуществления составы, раскрытые в настоящем документе, содержат вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество придает композиции улучшенную стабильность, улучшенное всасывание, улучшенную растворимость и/или (например, и) повышение терапевтической эффективности активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество является буферным веществом (например, цитратом натрия, фосфатом натрия, Трис-основанием или гидроксидом натрия) или растворителем (например, буферным раствором, петролатумом, диметилсульфоксидом или минеральным маслом).

[000362] В некоторых вариантах осуществления комплекс или его компонент (например, олигонуклеотид или антитело) лиофилизируют для увеличения его срока годности, а затем превращают в раствор перед применением (например, введением субъекту). Таким образом, вспомогательное вещество в композиции, включающей комплекс или его компонент, описанный в настоящем документе, может быть

лиопротектором (например, маннитом, лактозой, полиэтиленгликолем или поливинилпирролидоном) или модификатором температуры коллапса (например, декстраном, фикоаллом или желатином).

[000363] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изготавливают так, чтобы она была совместима с ее предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, кожное, подкожное, введение. Как правило, путь введения является внутривенным или подкожным.

[000364] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае их растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстремального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. В некоторых вариантах осуществления составы включают изотонические вещества, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, и хлорид натрия в композиции. Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения комплексов в необходимом количестве в выбранный растворитель с одним из компонентов, перечисленных выше, или их комбинацией, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием.

[000365] В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% комплекса или его компонента или больше, несмотря на то, что процентное содержание активного ингредиента(ов) может составлять от приблизительно 1% до приблизительно 80% или больше по весу или объему общей композиции. Факторы, такие как растворимость, биодоступность, период полувыведения, путь введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические показатели будут предусмотрены специалистом в области изготовления таких фармацевтических составов, и, таким образом, могут быть желательными различные дозы и схемы лечения.

#### **IV. Способы применения/лечения**

[000366] Комплексы, включающие нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, как описано в настоящем документе, являются эффективными при лечении миотонической дистрофии. В некоторых вариантах осуществления комплексы эффективны при лечении миотонической дистрофии 1-го типа (МД1). В некоторых вариантах осуществления МД1 связана с экспансией тринуклеотидного повтора CTG/CUG в 3'-некодирующей области DMPK. В некоторых вариантах осуществления экспансия нуклеотидов приводит к токсичным повторам РНК, способным к образованию шпилечных структур, связывающих важные внутриклеточные белки, например Muscleblind-подобные белки, с высокой аффинностью.

[000367] В некоторых вариантах осуществления субъект может быть субъектом-человеком, не относящимся к человеку приматом, грызуном или любым подходящим субъектом-млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь

миотоническую дистрофию. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аллель DMPK, который может необязательно содержать ассоциированный с заболеванием повтор. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь аллель DMPK с экспансией ассоциированного с заболеванием повтора, включающий приблизительно 2-10 повторяющихся единиц, приблизительно 2-50 повторяющихся единиц, приблизительно 2-100 повторяющихся единиц, приблизительно 50-1000 повторяющихся единиц, приблизительно 50-500 повторяющихся единиц, приблизительно 50-250 повторяющихся единиц, приблизительно 50-100 повторяющихся единиц, приблизительно 500-10000 повторяющихся единиц, приблизительно 500-5000 повторяющихся единиц, приблизительно 500-2500 повторяющихся единиц, приблизительно 500-1000 повторяющихся единиц или приблизительно 1000-10000 повторяющихся единиц. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от симптомов МД1, например, мышечной атрофии или потери мышечной массы. В некоторых вариантах осуществления субъект не страдает от симптомов МД1. В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют врожденную миотоническую дистрофию.

[000368] Один из аспектов изобретения включает способы, включающие введение субъекту эффективного количества комплекса, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество фармацевтической композиции, включающей комплекс, включающий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, могут вводить субъекту, нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, включающую комплекс, описанный в настоящем документе, могут вводить подходящим путем, который может включать внутривенное введение, например, в виде болюсной или непрерывной инфузии в течение некоторого времени. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение могут производить внутримышечным, внутривентральным, спинальным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным или интракостальным путями. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может находиться в твердой форме, водной форме или жидкой форме. В некоторых вариантах осуществления водную или жидкую форму можно небулизировать или лиофилизировать. В некоторых вариантах осуществления небулизированную или лиофилизированную форму можно восстанавливать водным или жидким раствором.

[000369] Композиции для внутривенного введения могут содержать различные носители, такие как растительные масла, диметилацетамид, диметилформамид, этиллактат, этилкарбонат, изопропилмиристанат, этанол и полиолы (глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.). В случае внутривенной инъекции водорастворимые антитела могут вводить методом капельного вливания, посредством которого производят инфузию фармацевтического состава, содержащего антитело и физиологически приемлемые вспомогательные вещества. Физиологически приемлемые вспомогательные вещества могут включать, например, 5% декстрозу, 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера или другие подходящие вспомогательные вещества. Препараты для внутримышечного

введения, например, стерильный состав подходящей растворимой солевой формы антитела, могут растворять и вводить в фармацевтическом вспомогательном веществе, таком как вода для инъекций, 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы.

[000370] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, включающая комплекс, включающий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, вводят методами сайт-специфической или местной доставки. Примеры таких методов включают имплантируемые депо-источники комплекса, катетеры для местной доставки, сайт-специфические носители, прямую инъекцию или прямое нанесение.

[000371] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, включающая комплекс, включающий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, вводят в эффективной концентрации, которая обеспечивает терапевтический эффект у субъекта. Эффективные количества изменяются, как известно специалистам в данной области, в зависимости от тяжести заболевания, уникальных особенностей субъекта, подвергаемого лечению, например, возраст, физического состояния, состояния здоровья или массы тела, продолжительности лечения, природы любой сопутствующей терапии, пути введения и связанных факторов. Такие связанные факторы известны специалистам и могут быть установлены без излишнего экспериментирования. В некоторых вариантах осуществления эффективная концентрация является максимальной дозой, которая считается безопасной для пациента. В некоторых вариантах осуществления эффективная концентрация будет наименьшей концентрацией, которая обеспечивает максимальную эффективность.

[000372] Эмпирические факторы, например полупериод существования комплекса в организме субъекта, обычно будут способствовать определению концентрации фармацевтической композиции, используемой для лечения. Частоту введения можно определять эмпирически и корректировать для максимального повышения эффективности лечения.

[000373] Эффективность лечения могут оценивать с помощью любых подходящих методов. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения могут оценивать при наблюдении симптомов, связанных с МД1, например, мышечной атрофии или слабости мышц, на основе собственных оценок результатов лечения, сообщаемых субъектом, например, двигательная активность, способность к самообслуживанию, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия, или показателей качества жизни, например, продолжительности жизни.

[000374] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, включающую комплекс, включающий нацеленное на мышцы средство, ковалентно связанное с молекулярной нагрузкой, описанные в настоящем документе, вводят субъекту в эффективной концентрации, достаточной для ингибирования активности или экспрессии гена-мишени по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей

мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% по сравнению с контролем, например, исходным уровнем экспрессии гена до лечения.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Комплекс, включающий антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для снижения экспрессии или активности DMPK, где антитело против TfR1 включает определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3), определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2), определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) любого из антител против TfR1, перечисленных в Таблицах 2-7,

и где олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где:

X включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-15 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и

Z включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом.

2. Комплекс согласно варианту осуществления 1, где

X включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-10 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и

Z включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом.

3. Комплекс согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где антитело против TfR1 включает переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL) любого из антител против TfR1, перечисленных в Таблице 3.

4. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где антитело против TfR1 включает переменную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 76, и/или переменную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 75,

где, необязательно, антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

5. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где антитело против TfR1 представляет собой Fab, где Fab необязательно включает тяжелую цепь и легкую цепь любого из Fab-фрагментов против TfR1, перечисленных в Таблице 5.

6. Комплекс согласно варианту осуществления 5, где Fab включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 101, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 90,

где Fab необязательно включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

7. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где антитело и олигонуклеотид ковалентно связаны через линкер.

8. Комплекс согласно варианту осуществления 7, где линкер является расщепляемым линкером.

9. Комплекс согласно варианту осуществления 7 или варианту осуществления 8, где линкер включает последовательность валин-цитруллин.

10. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где олигонуклеотид имеет длину 15-25 нуклеозидов и включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеозидами любой из SEQ ID NO: 160-230, где олигонуклеотид необязательно имеет длину 15-20 нуклеозидов.

11. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где олигонуклеотид включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 231-362, где каждое тиминное основание (T) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен T.

12. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом, и/или каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом, где, необязательно, каждый 2'-модифицированный нуклеозид независимо является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом.

13. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где каждый нуклеозид в X является небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом, и/или каждый нуклеозид в Z является небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом, где, необязательно, небициклический 2'-модифицированный нуклеозид являются 2'-МОЕ-модифицированным нуклеозидом.

14. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где олигонуклеотид включает следующую конфигурацию 5'-X-Y-Z-3':

X	Y	Z
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEEEE,
EEE	(D) <sub>10</sub>	EEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EE,
LLL	(D) <sub>10</sub>	LLL,

EELL	(D) <sub>8</sub>	LLEE,
LLEE	(D) <sub>8</sub>	EELL или
LLEEE	(D) <sub>10</sub>	EEELL,

где "E" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "L" представляет собой ЗНК; "D" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; и "10" или "8" является количеством 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y.

15. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где олигонуклеотид включает одну или больше фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.

16. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где каждая межнуклеозидная связь в олигонуклеотиде является фосфоротиоатной межнуклеозидной связью.

17. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где олигонуклеотид включает одну или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, где, необязательно, одна или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей присутствуют в X и/или Z.

18. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),  
oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),  
oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),  
oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),  
oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),  
oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),  
oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),  
oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),  
oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),

oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),  
 oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и  
 oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

19. Комплекс согласно варианту осуществления 18, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 316),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA  
 (SEQ ID NO: 246),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 317),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID  
 NO: 318),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID  
 NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 320),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC  
 (SEQ ID NO: 254),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID  
 NO: 255),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 256),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 324),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 325),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 326),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 327),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 328),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 329),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 330),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 331),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC  
(SEQ ID NO: 332),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
NO: 333),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID  
NO: 334),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID  
NO: 335),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID  
NO: 336),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID  
NO: 337),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
NO: 338),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID  
NO: 339),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID  
NO: 340) и

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID  
NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

20. Комплекс согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

x+C\*+A\*хоC\*oG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 275),

хоC\*oA\*x+C\*+G\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+A\*oG\*хоC (SEQ ID NO: 275),

+G\*x+C\*oA\*хоC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*хоC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),

oG\*хоC\*+A\*x+C\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*x+C\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 276),

+A\*x+C\*oG\*oU\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 342),

oA\*хоC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*хоC\*oA (SEQ ID NO: 342),

x+C\*+A\*oA\*oA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oG\*хоC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 278),

+A\*x+C\*oU\*oU\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oU\*хоC\*+A\*+U (SEQ ID NO: 343),

+U\*+A\*oG\*oU\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*oG\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 344),

+G\*x+C\*oC\*oC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*xdC\*dA\*oG\*oG\*+A\*x+C (SEQ ID NO: 281),  
 x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*oC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
 +G\*+U\*oC\*oA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*dC\*oU\*oC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 346),  
 x+C\*x+C\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*oG\*+U\*+U (SEQ ID NO: 347),  
 +A\*x+C\*oC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*oC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 286),  
 x+C\*+A\*oC\*oU\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*oU\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 349),  
 +G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*oC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
 +G\*+G\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*oA\*oG\*+G\*+A (SEQ ID NO: 289),  
 +A\*+A\*oA\*oC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*oC\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 351),  
 x+C\*+U\*oU\*oC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 352),  
 +A\*+G\*oU\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 353),  
 x+C\*x+C\*oC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),  
 oC\*oA\*+A\*+A\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+G\*x+C\*oA\*oG (SEQ ID NO: 278),  
 oA\*oC\*+U\*+U\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*+U\*x+C\*oA\*oU (SEQ ID NO: 343),  
 oU\*oA\*+G\*+U\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*+G\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 344),  
 oG\*oC\*x+C\*x+C\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*+G\*+G\*oA\*oC (SEQ ID NO: 281),  
 oC\*oC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*oC\*oA (SEQ ID NO: 286),  
 oC\*oA\*x+C\*+U\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*+U\*+U\*oC\*oA (SEQ ID NO: 349),  
 oG\*oU\*+A\*+G\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*x+C\*+G\*oA\*oA (SEQ ID NO: 350),  
 oG\*oG\*x+C\*x+C\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*+A\*+G\*oG\*oA (SEQ ID NO: 289),  
 oA\*oA\*+A\*x+C\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*x+C\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 351),  
 oC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*oC (SEQ ID NO: 352),  
 oA\*oG\*+U\*+U\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*+A\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 353),  
 oC\*oC\*x+C\*+G\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*+G\*+A\*oC\*oU (SEQ ID NO: 354),  
 x+C\*x+C\*oA\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*oC\*oC\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 355),  
 +A\*+U\*oG\*oA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xdC\*oG\*oC\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 356),  
 x+C\*+G\*oU\*oC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*oC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),  
 +U\*x+C\*oA\*oC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xdC\*dT\*oC\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 358),  
 +A\*x+C\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*oU\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 359),  
 x+C\*+A\*oG\*oG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 360),  
 x+C\*+A\*oC\*oC\*dA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*oC\*oC\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 361) и  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xdC\*oU\*oC\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

21. Комплекс согласно варианту осуществления 20, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*oG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*oA*oA*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*x+C*+G*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*+A*+A*oG*xoC}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*x+C*oA*xoC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xoC*oA*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*+A*x+C*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*x+C*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*oG*oU*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*oA*oG*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*xoC*+G*+U*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*+A*+G*xoC*oA}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oA*oA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*oG*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*oU*oU*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*oU*xoC*+A*+U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*+A*oG*oU*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*oG*oA*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*x+C*xoC*xoC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*xdC*dA*oG*oG*+A*x+C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oU*oG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xoC*oG*x+C*x+C}$  (SEQ ID NO: 345),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+U*xoC*oA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*dC*oU*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*oA*oG*+U*+U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*xoC*oA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xoC*oU*x+C*+U}$  (SEQ ID NO: 348),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*oA*oG*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*oU*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*oU*oU*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+U*oA*oG*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xoC*oG*+A*+A}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+G*xoC*xoC*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*oA*oG*+G*+A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+A*oA*xoC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*xoC*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+U*oU*xoC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*xoC*oA*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+G*oU*oU*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*xoC*oG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*oG*oA*x+C*+U}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*+A*+A*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*+G*x+C*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*xoC*+U*+U*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*+U*x+C*oA*oU}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*+G*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xoC}$  (SEQ ID NO: 281),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{xOC}^*\text{A}^*\text{A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{A}^*\text{G}^*\text{xOC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{oA}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{U}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{xOC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG}^*\text{oU}^*+\text{A}^*\text{G}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{oA}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG}^*\text{oG}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*+\text{A}^*\text{G}^*\text{oG}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA}^*\text{oA}^*+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{oU}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oU}^*\text{xOC}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA}^*\text{oG}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*+\text{A}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xOC}^*\text{xOC}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*+\text{G}^*+\text{A}^*\text{xOC}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xOC}^*\text{xOC}^*+\text{G}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}+\text{A}^*+\text{U}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{oG}^*\text{xOC}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xOC}^*\text{oU}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 357),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{xOC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*+\text{G}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xOC}^*\text{oA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{oU}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 359),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{oU}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 360),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{xOC}^*\text{xOC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xOC}^*\text{xOC}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{oU}^*\text{xOC}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xOC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

22. Способ снижения экспрессии DMPK в мышечной клетке, включающий контакт мышечной клетки с эффективным количеством комплекса согласно любому из вариантов осуществления 1-21 для снижения экспрессии DMPK в мышечной клетке.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, где снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества РНК DMPK в мышечной клетке, где, необязательно, количество РНК DMPK снижается в ядре мышечной клетки.

24. Способ согласно варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23,

где снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества белка DMPK в мышечной клетке.

25. Способ лечения миотонической дистрофии 1-го типа (МД1), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где субъект имеет мутантный аллель DMPK, включающий ассоциированные с заболеванием повторы СТГ.

26. Способ согласно варианту осуществления 25, где введение приводит к снижению мРНК DMPK в мышечной клетке у субъекта по меньшей мере на 30%.

27. Способ согласно варианту осуществления 25 или варианту осуществления 26, где введение приводит к снижению мРНК DMPK в ядре мышечной клетки у субъекта.

28. Олигонуклеотид, включающий структуру, выбранную из:

oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),

oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),

oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),

oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),

oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
 oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
 oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),  
 oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
 oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
 oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
 oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
 oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),  
 oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),  
 oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и  
 oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный

рибонуклеозид; "оС" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "оU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

29. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 28, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оС\*оА\*оU\*оG\*оG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*оG\*оС\*оС\*оG (SEQ ID NO: 302),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оС\*оА\*оС\*оС\*оА\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*оС\*оU\*оС\*оС\*оU (SEQ ID NO: 303),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оU\*оС\*оА\*оС\*оС\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*оU\*оС\*оU\*оС\*оС (SEQ ID NO: 304),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оС\*оС\*оА\*оU\*оU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*оU\*оС\*оС\*оС\*оU (SEQ ID NO: 305),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оU\*оА\*оС\*оА\*оG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*оU\*оС\*оС\*оU\*оG (SEQ ID NO: 306),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оG\*оU\*оА\*оС\*оА\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*оА\*оU\*оС\*оС\*оU (SEQ ID NO: 307),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оА\*оС\*оС\*оА\*оG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*оU\*оU\*оС\*оU\*оС (SEQ ID NO: 308),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оG\*оА\*оС\*оС\*оА\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*оG\*оU\*оU\*оС\*оU (SEQ ID NO: 309),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оU\*оG\*оА\*оС\*оС\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*оА\*хоG\*оU\*оU\*оС (SEQ ID NO: 310),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оС\*оС\*оС\*оА\*оА\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*оС\*оА\*оG\*оU\*оG (SEQ ID NO: 311),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оU\*оG\*оА\*оС\*оА\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*оG\*оG\*оU\*оА\*оG (SEQ ID NO: 312),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оА\*оU\*оG\*оА\*оС\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*оА\*оG\*оG\*оU\*оА (SEQ ID NO: 313),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оС\*оА\*оU\*оG\*оА\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*оС\*оА\*оG\*оG\*оU (SEQ ID NO: 314),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оС\*оС\*оА\*оU\*оG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*оС\*оС\*оА\*оG\*оG (SEQ ID NO: 315),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оG\*оС\*оС\*оА\*оU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*оG\*оС\*оС\*оА\*оG (SEQ ID NO: 316),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оG\*оG\*оС\*оС\*оА\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*оС\*оG\*оС\*оС\*оА (SEQ ID NO: 246),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-оU\*оG\*оG\*оС\*оС\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*оС\*оС\*оG\*оС\*оС (SEQ ID NO: 317),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

оU\*оG\*оU\*оG\*оС\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*оG\*оС\*оС\*оG\*оG (SEQ ID NO: 318),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID  
 NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 320),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC  
 (SEQ ID NO: 254),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID  
 NO: 255),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 256),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 324),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 325),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 326),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 327),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 328),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 329),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 330),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 331),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 332),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 333),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 334),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID  
 NO: 335),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

30. Олигонуклеотид, включающий структуру, выбранную из:

x+C\*+A\*хоC\*oG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 275),  
хоC\*oA\*x+C\*+G\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+A\*oG\*хоC (SEQ ID NO: 275),  
+G\*x+C\*oA\*хоC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*хоC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
oG\*хоC\*+A\*x+C\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*x+C\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 276),  
+A\*x+C\*oG\*oU\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 342),  
oA\*хоC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*хоC\*oA (SEQ ID NO: 342),  
x+C\*+A\*oA\*oA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oG\*хоC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 278),  
+A\*x+C\*oU\*oU\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oU\*хоC\*+A\*+U (SEQ ID NO: 343),  
+U\*+A\*oG\*oU\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*oG\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 344),  
+G\*x+C\*хоC\*хоC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*xdC\*dA\*oG\*oG\*+A\*x+C (SEQ ID NO: 281),  
x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*хоC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
+G\*+U\*хоC\*oA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*dC\*oU\*хоC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 346),  
x+C\*x+C\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*oG\*+U\*+U (SEQ ID NO: 347),  
+A\*x+C\*хоC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*хоC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
x+C\*x+C\*oA\*oA\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 286),  
x+C\*+A\*хоC\*oU\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*oU\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 349),  
+G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*хоC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
+G\*+G\*хоC\*хоC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*oA\*oG\*+G\*+A (SEQ ID NO: 289),  
+A\*+A\*oA\*хоC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*хоC\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 351),

$x+C^*+U^*oU^*xoC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*xoC^*oA^*+U^*x+C$  (SEQ ID NO: 352),  
 $+A^*+G^*oU^*oU^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dG^*oA^*oA^*+G^*+U$  (SEQ ID NO: 353),  
 $x+C^*x+C^*xoC^*oG^*dG^*dA^*dT^*xdC^*dA^*xdC^*dA^*dG^*oG^*oA^*x+C^*+U$  (SEQ ID NO: 354),  
 $xoC^*oA^*+A^*+A^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*+G^*x+C^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 278),  
 $oA^*xoC^*+U^*+U^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*+U^*x+C^*oA^*oU$  (SEQ ID NO: 343),  
 $oU^*oA^*+G^*+U^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*+G^*+A^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 344),  
 $oG^*xoC^*x+C^*x+C^*dG^*dG^*dA^*dT^*dC^*dA^*dC^*dA^*+G^*+G^*oA^*xoC$  (SEQ ID NO: 281),  
 $xoC^*xoC^*+A^*+A^*dA^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*+A^*+G^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 286),  
 $xoC^*oA^*x+C^*+U^*dT^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*+U^*+U^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 349),  
 $oG^*oU^*+A^*+G^*dT^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*x+C^*+G^*oA^*oA$  (SEQ ID NO: 350),  
 $oG^*oG^*x+C^*x+C^*xdC^*dG^*dG^*dA^*dT^*xdC^*dA^*xdC^*+A^*+G^*oG^*oA$  (SEQ ID NO: 289),  
 $oA^*oA^*+A^*x+C^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*dG^*x+C^*+A^*oG^*oU$  (SEQ ID NO: 351),  
 $xoC^*oU^*+U^*x+C^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*dT^*x+C^*+A^*oU^*xoC$  (SEQ ID NO: 352),  
 $oA^*oG^*+U^*+U^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dG^*+A^*+A^*oG^*oU$  (SEQ ID NO: 353),  
 $xoC^*xoC^*x+C^*+G^*dG^*dA^*dT^*xdC^*dA^*xdC^*dA^*dG^*+G^*+A^*xoC^*oU$  (SEQ ID NO: 354),  
 $x+C^*x+C^*oA^*oU^*dG^*dA^*xdC^*dA^*dA^*dT^*xdC^*dT^*xoC^*xoC^*+G^*x+C$  (SEQ ID NO: 355),  
 $+A^*+U^*oG^*oA^*xdC^*dA^*dA^*dT^*xdC^*dT^*xdC^*xdC^*oG^*xoC^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 356),  
 $x+C^*+G^*oU^*xoC^*dA^*xdC^*xdC^*dT^*xdC^*dG^*dG^*xdC^*xoC^*oU^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 357),  
 $+U^*x+C^*oA^*xoC^*xdC^*dT^*xdC^*dG^*dG^*xdC^*xdC^*dT^*xoC^*oA^*+G^*x+C$  (SEQ ID NO: 358),  
 $+A^*x+C^*xoC^*oA^*dG^*dG^*dT^*dA^*xdC^*dA^*dG^*dG^*oU^*oA^*+G^*+U$  (SEQ ID NO: 359),  
 $x+C^*+A^*oG^*oG^*dT^*dA^*xdC^*dA^*dG^*dG^*dT^*dA^*oG^*oU^*+U^*x+C$  (SEQ ID NO: 360),  
 $x+C^*+A^*xoC^*xoC^*dA^*dA^*xdC^*dA^*xdC^*dG^*dT^*xdC^*xoC^*xoC^*+U^*x+C$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $x+C^*x+C^*oA^*oA^*xdC^*dA^*xdC^*dG^*dT^*xdC^*xdC^*xdC^*oU^*xoC^*+U^*x+C$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

31. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 30, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$NH_2-(CH_2)_6-x+C^*+A^*xoC^*oG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*oA^*oA^*+G^*x+C$  (SEQ ID NO: 275),  
 $NH_2-(CH_2)_6-xoC^*oA^*x+C^*+G^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*+A^*+A^*oG^*xoC$  (SEQ ID NO: 275),  
 $NH_2-(CH_2)_6-+G^*x+C^*oA^*xoC^*dG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xoC^*oA^*+A^*+G$  (SEQ ID NO: 276),  
 $NH_2-(CH_2)_6-oG^*xoC^*+A^*x+C^*dG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*x+C^*+A^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 276),  
 $NH_2-(CH_2)_6-+A^*x+C^*oG^*oU^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*oA^*oG^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 342),  
 $NH_2-(CH_2)_6-oA^*xoC^*+G^*+U^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*+A^*+G^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 342),

$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{xoC}^*+\text{A}^*+\text{G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*+\text{A}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{U}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{oG}^*\text{oA}^*+\text{A}^*+\text{G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{G}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{oG}^*\text{oG}^*+\text{A}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 345),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{G}^*+\text{U}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dC}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*+\text{A}^*+\text{G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oA}^*\text{oG}^*+\text{U}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{xdC}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 348),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*+\text{A}^*\text{xoC}^*\text{oU}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{G}^*+\text{U}^*\text{oA}^*\text{oG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*+\text{A}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{G}^*+\text{G}^*\text{xoC}^*\text{xoC}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{oA}^*\text{oG}^*+\text{G}^*+\text{A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{A}^*+\text{A}^*\text{oA}^*\text{xoC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*+\text{U}^*\text{oU}^*\text{xoC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{xoC}^*\text{oA}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-+\text{A}^*+\text{G}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xoC}^*\text{oG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{oG}^*\text{oA}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{U}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x\text{oC}^*\text{oA}^*+\text{A}^*+\text{A}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*+\text{G}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oA}^*\text{xoC}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{oA}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oU}^*\text{oA}^*+\text{G}^*+\text{U}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*+\text{G}^*+\text{A}^*\text{oA}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oG}^*\text{xoC}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dC}^*\text{dA}^*+\text{G}^*+\text{G}^*\text{oA}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x\text{oC}^*\text{xoC}^*+\text{A}^*+\text{A}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x\text{oC}^*\text{oA}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{U}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*+\text{U}^*+\text{U}^*\text{xoC}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oG}^*\text{oU}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{G}^*\text{oA}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oG}^*\text{oG}^*\text{x}+\text{C}^*\text{x}+\text{C}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{dA}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*+\text{A}^*+\text{G}^*\text{oG}^*\text{oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{oA}^*\text{oA}^*+\text{A}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{xdC}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oG}^*\text{oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6-x\text{oC}^*\text{oU}^*+\text{U}^*\text{x}+\text{C}^*\text{dA}^*\text{dG}^*\text{xdC}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{dT}^*\text{x}+\text{C}^*+\text{A}^*\text{oU}^*\text{xoC}$  (SEQ ID NO: 352),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oG*+U*+U*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*+A*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*xoC*x+C*+G*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*+G*+A*xoC*oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oU*dG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xoC*xoC*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+U*oG*oA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xdC*oG*xoC*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+G*oU*xoC*dA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xoC*oU*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 357),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*x+C*oA*xoC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xdC*dT*xoC*oA*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*xoC*oA*dG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 359),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oG*oG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 360),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*xoC*dA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xoC*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xdC*oU*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

32. Композиция, включающая олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 28-31 в форме натриевой соли.

#### ПРИМЕРЫ

##### **Пример 1. Активность DMPK-нацеленных олигонуклеотидов (ACO) *in vitro***

[000375] Были созданы гэтамерные антисмысловые олигонуклеотиды (ACO) для направленного воздействия на DMPK. Каждый отдельный олигонуклеотид оценивали на способность направленного воздействовать на DMPK в клетке при двух дозах: 500 пМ (низкая доза) и 50 нМ (высокая доза).

[000376] Коротко, иммортализованные миобласты DM1 C15 культивировали во флаконах T-75 почти до конfluence (~80% конfluence). Затем миобласты снимали трипсином и сеяли в 96-луночные микропланшеты при плотности 50000 клеток/луночка. Клетки оставляли на ночь для восстановления, после чего среду для выращивания смывали и заменяли бессывороточной средой, чтобы вызвать дифференцировку в мышечные трубочки. Дифференцировку продолжали в течение семи дней до обработки DMPK-нацеленными олигонуклеотидами.

[000377] На седьмой день после индукции дифференцировки, мышечные трубочки DM1 C15 трансфицировали индивидуальным олигонуклеотидом при использовании 0,3 мкл

Lipofectamine MessengerMax на лунку. Все олигонуклеотиды тестировали в конечных концентрациях 500 пМ и 50 нМ в тройной биологической повторности. После обработки олигонуклеотидами, клетки инкубировали в течение 72 часов с последующим выделением суммарной РНК. кДНК синтезировали с экстрактов суммарной РНК и проводили кПЦР для определения уровней экспрессии DMPK в четырехкратной технической повторности. Все данные кПЦР анализировали с использованием традиционного метода  $2^{-\Delta\Delta CT}$  и нормализовали по отрицательному контролю на основе планшетов, который включал клетки, контрольно обработанные растворителем (0,3 мкл/лунка Lipofectamine MessengerMax без олигонуклеотидов). Результаты этих экспериментов показаны в Таблице 11. 'Остаточный транскрипт' для каждого антисмыслового олигонуклеотида в Таблице 11 относится к уровню экспрессии DMPK в клетках, обработанных АСО, по сравнению с экспрессией в обработанных растворителем клетках отрицательного контроля (где уровень экспрессии отрицательного контроля при нормализации принимали за 1,00).

[000378] Большинство протестированных DMPK-нацеленных гепмерных АСО продемонстрировали снижение экспрессии DMPK в дифференцированных мышечных трубочках как в низких, так и в высоких протестированных концентрациях доз. Эти данные демонстрируют, что АСО, показанные в Таблице 9, способны направленно воздействовать на DMPK в клетках, что дает основание предполагать, что нацеленные на мышцы комплексы, включающие антисмысловые олигонуклеотиды (например, DMPK-нацеленный олигонуклеотид, представленный в настоящем документе), будут способны направленно воздействовать на DMPK в мышечных тканях *in vivo*.

**Таблица 11. Нокадаун DMPK в клетках CL5.**

АСО†	Активность в клетках CL5	
	50 нМ	500 пМ
	Остаточный транскрипт	Остаточный транскрипт
ASO1	0,26	0,68
ASO2	0,18	0,62
ASO3	0,16	0,53
ASO4	0,13	0,61
ASO5	0,27	0,8
ASO6	0,34	0,68
ASO7	0,23	0,84
ASO8	0,29	0,57
ASO9	0,36	0,78
ASO10	0,38	0,63
ASO11	0,33	0,61
ASO12	0,4	0,58
ASO13	0,29	0,71
ASO14	0,24	0,65
ASO15	0,19	0,69
ASO16	0,25	0,58
ASO17	0,27	0,7
ASO18	0,25	0,75
ASO19	0,3	0,74

ASO20	0,4	0,93
ASO21	0,31	0,7
ASO22	0,36	0,7
ASO23	0,35	0,63
ASO24	0,29	0,64
ASO25	0,3	0,93
ASO26	0,31	0,8
ASO27	0,19	0,83
ASO28	0,11	0,76
ASO29	0,34	0,83
ASO30	0,2	0,86
ASO31	0,37	0,7
ASO32	0,36	0,6
ASO33	0,23	0,63
ASO34	0,36	0,89
ASO35	0,36	0,78
ASO36	0,19	0,8
ASO37	0,35	0,78
ASO38	0,38	0,75
ASO39	0,38	0,42
ASO40	0,33	0,78
ASO41	0,31	0,42
ASO42	0,39	1,02
ASO43	0,22	0,81
ASO44	0,27	0,97

†АСО имеют структуры, показанные в Таблице 9.

**Пример 2. *In vivo* активность конъюгатов, содержащих Fab против TfR1, конъюгированный с DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, у мышей, экспрессирующих человеческий TfR1**

[000379] Конъюгаты, содержащие Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3, конъюгированный с DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, тестировали в модели на мышцах, которые экспрессируют человеческий TfR1. Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3 был ковалентно связан с DMPK-нацеленным олигонуклеотидом через расщепляемый линкер, имеющий структуру Формулы (I). Конъюгат вводили мышам в дозе, эквивалентной 10 мг/кг олигонуклеотида, в день 0 и день 7. Мышей умерщвляли в день 14, собирали различные мышечные ткани и исследовали на содержание мРНК *Dmpk* мышцы и концентрацию олигонуклеотидов в ткани. Конъюгат снижал *Dmpk* мышцы дикого типа в передней большеберцовой мышце на 79% (ФИГ. 1А), в икроножной мышце на 76% (ФИГ. 1В), в сердце на 70% (ФИГ. 1С) и в диафрагме на 88% (ФИГ. 1D). Распределение олигонуклеотидов в передней большеберцовой мышце, икроножной мышце, сердце и диафрагме показаны на ФИГ. 1Е-1Н.

[000380] Эти данные указывают, что Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3 обеспечивал клеточную интернализацию конъюгата в мышечных тканях в модели на мышцах *in vivo*, что позволяло DMPK-нацеленному олигонуклеотиду снижать экспрессию DMPK. Аналогичным образом, антитело против TfR1 (например, Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3),

может обеспечивать клеточную интернализацию конъюгата, содержащего антитело против TfR1, конъюгированное с другим DMPK-нацеленным олигонуклеотидом (например, DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, представленным в настоящем документе), для снижения экспрессии DMPK.

**Пример 3. *In vitro* активность конъюгатов, содержащих Fab против TfR1, ковалентно связанный с DMPK-нацеленными антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО)**

[000381] Проводили эксперименты *in vitro* для определения активности DMPK-нацеленных антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), перечисленных в Таблице 9, в снижении экспрессии мРНК DMPK в клетках рабдомиосаркомы (RD; ATCC, Manassas, VA) и первичных клетках DM1-32F, экспрессирующих мутантную мРНК DMPK, содержащую 380 повторов CUG (клетки 32F; Cook MyoSite, Pittsburg, PA), и в коррекции дефекта сплайсинга экзона 11 BIN1 в клетках DM1-32F. Все АСО были ковалентно связаны с Fab-антителом против TfR1 (3M12-VH4/Vk3) с образованием комплекса, имеющего структуру формулы (E).

[000382] Клетки RD размножали и сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток/луночка. Клетки оставляли для восстановления на ночь при 37°C. На следующий день среду заменяли, клетки обрабатывали 1000 нМ АСО-эквивалентом комплексов Fab-АСО и оставляли для инкубирования на 72 часа. Через 72 часа выделяли суммарную РНК и получали кДНК с использованием набора TaqMan Fast-Advanced Cells-to-Ct (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). кДНК использовали для оценки общего нокдауна DMPK при использовании специфического TaqMan ПЦР-анализа (ThermoFisher Scientific). Данные нормализовали по экспрессии PPIB и использовали метод  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  для определения остаточной экспрессии DMPK по сравнению с контрольными клетками, обработанными растворителем (Таблица 12).

[000383] Первичные клетки DM1 32F размораживали, позволяли восстановиться, и затем сеяли при плотности 10000 клеток/луночка в 384-луночные планшеты в среду для выращивания. На следующий день среду для выращивания заменяли средой для дифференцировки с низким содержанием сыворотки и обрабатывали клетки 10, 100 или 1000 нМ АСО-эквивалента комплексов Fab-АСО. Клетки инкубировали с комплексами в течение десяти дней, затем выделяли суммарную РНК и получали кДНК с использованием набора TaqMan Fast-Advanced Cells-to-Ct.

[000384] кДНК использовали для оценки общего нокдауна DMPK с использованием специфического ПЦР-анализа TaqMan. Данные нормализовали по экспрессии PPIB и использовали метод  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  для определения нокдауна DMPK по сравнению с контролем, содержащим только растворитель. Данные представлены как остаточная экспрессия DMPK в сравнении с контрольной клеткой, обработанной растворителем (Таблица 12). Кроме того, модификацию аберрантного сплайсинга, опосредованного МД1, оценивали с помощью мультиплексного анализа TaqMan кПЦР (ThermoFisher Scientific) для оценки аберрантно сплайсированного и нормального транскрипта. Транскрипты BIN1, включающие экзон 11,

измеряли, поскольку исключение экзона 11 из BIN1 ассоциировано с МД1. Эти данные представлены как среднее отношение аберрантно сплайсированных форм с нормальными формами по сравнению с клетками, обработанными растворителем (Таблица 13). Коэффициент 1 указывает, что никаких изменений в аберрантном сплайсинге не наблюдали по сравнению с мышечными трубочками пациентов с МД1, обработанными контрольным растворителем. Отношение больше 1 указывает на то, что большее количество транскриптов имеет профиль сплайсинга дикого типа. Отношение меньше 1 указывает на то, что большее количество транскриптов имеет профиль сплайсинга, ассоциированный с МД1.

[000385] Эти данные показывают, что Fab против TfR1 3M12-VH4/Vk3 обеспечивает клеточную интернализацию комплекса Fab-АСО в клетки, что позволяет DMPK-нацеленному АСО снижать экспрессию мРНК DMPK и облегчать коррекцию сплайсинга экзона 11 BIN1. Аналогичным образом, антитело против TfR1 (например, Fab 3M12-VH4/Vk3 против TfR1) может обеспечивать клеточную интернализацию конъюгата, содержащего антитело против TfR1, конъюгированное с другим DMPK-нацеленным олигонуклеотидом (например, DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, представленным в настоящем документе), для снижения экспрессии DMPK и облегчения его последующего действия (например, коррекции дефектов сплайсинга, ассоциированных с МД1).

**Таблица 12. Уровни мРНК DMPK в клетках RD и 32F, обработанных комплексами Fab-АСО против TfR1 или контрольным растворителем**

АСО†	Экспрессия DMPK в клетках RD в сравнении с растворителем	Экспрессия DMPK в клетках 32F в сравнении с растворителем		
	1000 нМ АСО	1000 нМ АСО	100 нМ АСО	10 нМ АСО
ASO1	0,72	0,18	0,76	1,12
ASO2	0,86	0,23	0,70	0,80
ASO3	0,77	0,18	0,53	0,82
ASO4	0,84	0,20	0,78	0,77
ASO5	0,63	0,27	0,74	0,84
ASO6	0,56	0,40	0,58	0,58
ASO7	0,56	0,26	0,63	0,69
ASO8	0,59	0,19	0,47	0,67
ASO9	0,61	0,32	0,61	0,76
ASO10	0,64	0,21	0,47	0,55
ASO11	0,87	0,40	0,69	0,74
ASO12	0,75	0,23	0,72	0,76
ASO13	0,79	0,30	0,67	0,76
ASO14	0,75	0,16	0,55	0,59
ASO15	0,73	0,14	0,55	0,64
ASO16	0,67	0,18	0,45	0,61

ASO17	0,83	0,32	0,54	0,76
ASO18	0,77	0,59	0,56	0,65
ASO19	0,74	0,24	0,66	0,77
ASO20	0,69	0,14	0,53	0,62
ASO21	0,86	0,15	0,54	0,74
ASO22	0,72	0,17	0,47	0,56
ASO23	0,67	0,11	0,58	0,69
ASO24	0,68	0,10	0,44	0,62
ASO25	0,77	0,16	0,56	0,75
ASO26	0,76	0,51	0,60	0,67
ASO27	0,68	0,29	0,73	0,76
ASO28	0,71	0,24	0,62	0,72
ASO29	0,77	0,23	0,75	0,78
ASO30	0,76	0,37	0,68	0,74
ASO31	0,76	0,19	0,58	0,74
ASO32	0,71	0,17	0,49	0,69
ASO33	0,87	0,10	0,71	0,83
ASO34	0,57	0,12	0,37	0,56
ASO35	0,63	0,25	0,56	0,67
ASO36	0,64	0,15	0,57	0,67
ASO37	0,84	0,21	0,68	0,84
ASO38	0,64	0,21	0,57	0,72
ASO39	0,77	0,12	0,65	0,69
ASO40	0,81	0,50	0,65	0,89
ASO41	0,97	0,42	0,82	0,89
ASO42	0,82	0,15	0,69	0,84
ASO43	0,82	0,25	0,70	1,02
ASO44	0,86	0,12	0,68	0,82

**Таблица 13. Коррекция дефектного сплайсинга BIN1 в клетках 32F, обработанных комплексами Fab-ACO против TfR1**

ACO <sup>†</sup>	Включение экзона 11 BIN1 в клетках 32F в сравнении с растворителем		
	1000 нМ АСО	100 нМ АСО	10 нМ АСО
ASO1	2,11	1,44	1,05
ASO2	2,19	1,63	1,42
ASO3	1,92	1,17	1,20
ASO4	1,63	1,48	1,15
ASO5	2,10	1,36	1,15
ASO6	1,38	1,58	1,40
ASO7	1,55	1,24	1,31
ASO8	1,60	1,56	1,34

ASO9	1,90	1,37	1,19
ASO10	1,47	1,86	1,49
ASO11	2,00	1,18	1,43
ASO12	1,47	1,51	1,33
ASO13	2,06	1,31	1,13
ASO14	1,62	1,61	1,43
ASO15	1,99	1,39	1,42
ASO16	1,86	1,81	1,40
ASO17	1,89	1,46	1,26
ASO18	1,83	1,66	1,37
ASO19	2,33	1,22	1,35
ASO20	2,06	1,66	1,37
ASO21	1,77	1,36	1,26
ASO22	1,95	1,73	1,41
ASO23	2,10	1,48	1,43
ASO24	3,00	1,97	1,34
ASO25	2,41	1,50	1,14
ASO26	1,63	1,41	1,20
ASO27	2,01	1,17	1,36
ASO28	1,96	1,58	1,40
ASO29	1,44	1,31	1,18
ASO30	1,66	1,41	1,22
ASO31	2,10	1,30	1,34
ASO32	2,11	1,64	1,31
ASO33	1,84	1,15	1,18
ASO34	2,25	1,76	1,34
ASO35	2,06	1,31	1,37
ASO36	2,75	1,60	1,35
ASO37	2,59	1,29	1,12
ASO38	2,56	1,64	1,22
ASO39	2,97	1,87	1,55
ASO40	1,42	1,23	1,14
ASO41	1,52	1,12	1,15
ASO42	2,53	1,38	1,19
ASO43	1,96	1,26	0,96
ASO44	1,20	1,57	1,01

†АСО в Таблицах 12 и 13 имеют структуры, показанные в Таблице 9.

**Пример 4. *In vitro* активность конъюгатов, содержащих Fab против Tfr1, ковалентно связанный с DMPK-нацеленными антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО)**

[000386] Эксперименты *in vitro* проводили с целью определить активность

конъюгатов, содержащих DMPK-нацеленные антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), перечисленные в Таблице 10, ковалентно связанные с Fab против Tfr1 (3M12-VH4/Vk3), в снижении экспрессии мРНК DMPK в клетках рабдомиосаркомы (RD; ATCC, Manassas, VA) и первичные клетки DM1-32F, экспрессирующие мутантную мРНК DMPK, содержащую 380 повторов CUG (клетки 32F; Cook MyoSite, Pittsburg, PA), и в коррекции дефектного сплайсинга экзона 11 BIN1 в клетках DM1-32F. Все АСО были ковалентно связаны с Fab антителом против Tfr1 (3M12-VH4/Vk3) с образованием комплекса, включающего структуру формулы (E).

[000387] Клетки RD размножали и сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток/луночка. Клетки оставляли для восстановления на ночь при 37°C. На следующий день среду заменяли, обрабатывали клетки 100 нМ АСО-эквивалента комплексов Fab-АСО и оставляли для инкубирования на 72 часа. Через 72 часа выделяли суммарную РНК и получали кДНК при использовании набора TaqMan Fast-Advanced Cells-to-Ct kit (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). кДНК использовали для оценки общего нокдауна DMPK с использованием специфического TaqMan ПЦР анализа (ThermoFisher Scientific). Данные нормализовали по экспрессии PPIB и использовали метод  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  для определения экспрессии DMPK в обработанных конъюгатом клетках по сравнению с контрольными клетками, обработанными растворителем (Таблица 14). Данные представлены в процентах нокдауна, где более высокое положительное значение указывает на более сильный нокдаун экспрессии DMPK.

[000388] Первичные клетки DM1 32F размораживали, позволяли восстановиться, и затем сеяли при плотности 10000 клеток/луночка в 384-луночные планшеты в среду для выращивания. На следующий день среду для выращивания заменяли средой для дифференцировки с низким содержанием сыворотки и обрабатывали клетки 10, 100 или 1000 нМ АСО-эквивалента комплексов Fab-АСО. Клетки инкубировали с комплексами в течение десяти дней, затем выделяли суммарную РНК и получали кДНК с использованием набора TaqMan Fast-Advanced Cells-to-Ct.

[000389] кДНК использовали для оценки общего нокдауна DMPK с использованием специфического TaqMan ПЦР анализа. Данные нормализовали по экспрессии PPIB и использовали метод  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  для определения экспрессии DMPK в обработанных конъюгатом клетках по сравнению с контрольными клетками, обработанными растворителем (Таблица 14). Данные представлены как проценты нокдауна, где более высокое положительное значение указывает на более сильный нокдаун экспрессии DMPK, а отрицательные значения указывают, что нокдаун DMPK не был обнаружен в обработанных конъюгатом клетках при сравнении с соответствующими контрольными клетками, обработанными растворителем.

[000390] Кроме того, модификацию опосредованного МД1 aberrантного сплайсинга оценивали с помощью мультиплексного TaqMan кПЦР анализа (ThermoFisher Scientific) для оценки aberrантно сплайсированного и нормального транскрипта BIN1 в первичных клетках DM1 32F, обработанных 100 нМ АСО-эквивалента комплексов Fab-АСО. Эти

данные представлены в виде среднего отношения аберрантно сплайсированного BIN1 к нормальному BIN1 в обработанных комплексом Fab-АСО клетках по сравнению с клетками, обработанными растворителем (Таблица 14). Отношение, равное 1, указывает, что изменений аберрантного сплайсинга по сравнению с мышечными трубочками пациента с МД1, контрольно обработанными растворителем, не наблюдали. Отношение больше 1 указывает, что больше транскриптов имели профиль сплайсинга дикого типа в клетках, обработанных комплексами Fab-АСО, по сравнению с клетками, контрольно обработанными растворителем. Отношение меньше 1 будет означать, что больше транскриптов имеет МД1-ассоциированный профиль сплайсинга.

[000391] Все протестированные комплексы вызывали нокдаун DMPK по меньшей мере в одном из протестированных типов клеток, и все способствовали коррекции МД1-опосредованного аберрантного сплайсинга в некоторой степени. Комплексы, включающие ASO47, ASO55, ASO58, ASO61, ASO66, ASO71, ASO76 и ASO81, были одними из наиболее эффективных.

[000392] Эти данные указывают, что Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3 обеспечивал клеточную интернализацию комплекса Fab-АСО в клетки, что позволяло DMPK-нацеленному АСО снижать экспрессию мРНК DMPK и способствовать коррекции дефектного сплайсинга экзона 11 BIN1. Аналогичным образом, антитело против TfR1 (например, Fab против TfR1 3M12-VH4/Vк3) может обеспечивать клеточную интернализацию конъюгата, содержащего антитело против TfR1, конъюгированное с другим DMPK-нацеленным олигонуклеотидом (например, DMPK-нацеленным олигонуклеотидом, предложенным в настоящем документе), для снижения экспрессии DMPK и облегчения его последующего действия (например, коррекции МД1-ассоциированных дефектов сплайсинга).

**Таблица 14. Нокдаун (KD) DMPK и коррекция дефекта сплайсинга BIN1 в клетках RD и 32F, обработанных комплексами Fab-АСО против TfR1 или контрольным растворителем**

АСО‡	Клетки RD % KD DMPK в сравнении с растворителем	32F Клетки % KD DMPK в сравнении с растворителем			Клетки 32F Включение экзона 11 BIN1 в сравнении с растворителем
	100 нМ АСО	1000 нМ АСО	100 нМ АСО	10 нМ АСО	100 нМ АСО
ASO46	41,60	89,87	65,36	11,78	3,76
ASO47	34,78	80,33	54,14	15,81	2,89
ASO51	37,60	43,40	-28,00	-62,20	2,10
ASO52	40,80	65,29	24,40	-29,40	1,88
ASO53	34,47	70,43	-32,10	-49,60	2,67
ASO55	33,98	83,69	23,04	-7,90	2,64
ASO56	34,74	66,30	8,88	-59,90	1,99

ASO57	36,61	44,69	-49,70	-56,90	1,81
ASO58	34,49	88,17	31,39	-8,70	2,84
ASO59	36,95	13,34	-21,70	-23,20	2,20
ASO60	46,90	94,91	46,75	-6,40	2,58
ASO61	24,95	62,54	-9,30	-24,40	2,59
ASO62	34,70	55,34	-12,50	-41,00	3,14
ASO63	25,03	-12,70	-40,40	-45,20	2,04
ASO64	46,09	62,62	24,94	4,31	2,24
ASO65	24,39	43,68	-36,10	-39,00	1,98
ASO66	33,09	77,42	10,42	-14,20	3,91
ASO67	23,93	-8,10	-40,10	-23,40	1,78
ASO68	45,84	51,87	29,95	-24,70	2,16
ASO69	26,02	-0,90	-13,30	-20,00	2,15
ASO71	34,49	16,07	-9,80	-14,20	2,56
ASO72	40,07	74,84	38,06	6,43	2,19
ASO73	31,34	19,53	-1,70	-7,60	2,61
ASO74	33,57	43,95	-16,60	0,00	2,11
ASO75	30,30	-17,40	-48,50	-42,50	1,91
ASO76	44,42	61,32	30,99	-3,70	2,25
ASO77	29,74	12,56	-23,00	-46,40	1,92
ASO78	27,06	68,05	1,06	-7,40	2,75
ASO79	27,89	53,43	-5,80	-15,00	2,60
ASO80	32,07	28,15	-11,30	-16,40	2,13
ASO81	24,22	77,30	16,34	-48,30	3,36
ASO82	21,60	60,64	2,16	-42,50	2,14
ASO83	21,66	41,81	-45,90	-66,20	1,93
ASO84	28,64	9,13	-23,10	-49,20	1,82
ASO85	20,62	53,14	24,08	-26,50	2,26
ASO86	27,95	47,30	23,21	-9,50	2,21

‡ АСО в Таблице 14 имеют структуры, показанные в Таблице 10. АСО, перечисленные в Таблице 10 и не показанные в Таблице 14, не тестировали в этом эксперименте.

#### **Пример 5. Нокдаун-активность DMPK-нацеленных олигонуклеотидов (АСО) у hTfR1/DMSXL гемизиготных мышей**

[000393] Конъюгаты, содержащие Fab против TfR1 3M12-VH4/Vk3, ковалентно связанный с DMPK-нацеленным олигонуклеотидом (ASO58, ASO47, ASO61 или ASO66), тестировали на мыши, которая экспрессировала TfR1 человека и мутантный трансген DMPK человека, который несет экспансию повторов CTG (мышы hTfR1/DMSXL). Fab против TfR1 был ковалентно связан с каждым АСО через расщепляемый линкер, имеющий структуру Формулы (I). Мышам вводили либо контрольный растворитель (PBS), либо 7,5

мг/кг (конъюгаты ASO58), 8,8 мг/кг (конъюгаты ASO47), 8,1 мг/кг (конъюгаты ASO61) или 5,6 мг/кг (конъюгаты ASO66) АСО-эквивалентные дозы конъюгатов Fab-ASO против TfR1 в дни 0 и 7. Мышей умерщвляли в день 14 (через две недели после введения первой дозы конъюгатов) и собирали ткани. Выделяли РНК и проводили количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР) образцов РНК с целью измерения *DMPK* человека и *Ppib* мыши (пептидилпролилизомеразы) в качестве внутреннего контроля.

[000394] Конъюгаты снижали уровни токсичного *DMPK* человека в сердце на 37-63% (ФИГ. 2А), в диафрагме на 34-59% (ФИГ. 2В), в икроножной мышце на 28-46% (ФИГ. 2С) и в передней большеберцовой мышце на 6-45% (ФИГ. 2D).

[000395] Эти данные указывают, что Fab против TfR1 3M12-VH4/Vk3 обеспечивал клеточную интернализацию конъюгата в мышечные ткани в модели на мышцах *in vivo*, что позволяло нескольким *DMPK*-нацеленным олигонуклеотидам снижать экспрессию токсичного *DMPK* человека.

#### ЭКВИВАЛЕНТЫ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

[000396] Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, соответствующим образом можно реализовать на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, которые прямо не раскрыты в настоящем описании. Таким образом, например, в каждом случае в настоящем документе любой из терминов "включающий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух оставшихся терминов. Используемые термины и выражения используются в качестве описательных, но не ограничивающих терминов, и при использовании таких терминов и выражений не предполагается исключение каких-либо эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей, однако следует считать, что в объеме настоящего изобретения допускаются различные модификации. Таким образом, нужно понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно описано предпочтительными вариантами осуществления, специалисты в данной области смогут определить необязательные признаки, модификации и вариации концепций, раскрытых в настоящем документе, и что такие модификации и вариации считаются включенными в объем настоящего изобретения.

[000397] Кроме того, когда признаки или аспекты настоящего изобретения описаны с применением групп Маркуша или других групп альтернатив, специалистам в данной области будет понятно, что изобретение, таким образом, также описано в отношении любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша, или другой группы.

[000398] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления последовательности, представленные в списке последовательностей, могут относиться к описанию структуры олигонуклеотида или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления конкретный олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может содержать один или больше альтернативных нуклеотидов (например, РНК, соответствующую ДНК нуклеозиду, или ДНК, соответствующую РНК нуклеозиду) и/или

(например, и) один или больше модифицированных нуклеотидов, и/или (например, и) одну или больше модифицированных межнуклеозидных связей, и/или (например, и) одну или больше других модификаций по сравнению с описанной последовательностью, при сохранении по существу таких же или подобных комплементарных свойств, как у описанной последовательности.

[000399] Использование терминов в единственном числе и подобных ссылок в контексте описания изобретения (особенно в формуле изобретения) следует рассматривать как охватывающее единственное и множественное число, если в настоящем документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Термины "включающий", "имеющий" и "содержащий" следует считать неограничивающими терминами (т.е. означающими "включающий, но не ограниченный"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе служит исключительно для сокращенной ссылки индивидуально на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если в настоящем документе не указано иное, при этом каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно перечислено в настоящем документе. Все способы, описанные в настоящем документе, можно проводить в любом подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Использование любых возможных примеров или вводных слов (например, "такой как"), представленных в настоящем документе, предназначено исключительно для лучшей иллюстрации настоящего изобретения, и не служит в качестве ограничения объема изобретения, если не указано иное. Никакие формулировки в описании не следует считать указанием того, что какой-либо незаявленный элемент является существенным для практической реализации изобретения.

[000400] Варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем документе. Вариации таких вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области после прочтения представленного выше описания.

[000401] Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области будут применять такие вариации по мере необходимости, при этом авторы настоящего изобретения предполагают, что изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Таким образом, данное изобретение включает все модификации и эквиваленты объектов изобретения, описанных в формуле изобретения в соответствии с действующим законодательством. Кроме того, изобретение охватывает любую комбинацию вышеописанных элементов во всех возможных вариациях, если в настоящем описании не указано иное или иное прямо не противоречит контексту. Специалистам в данной области будут понятны, или они смогут определить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комплекс, включающий антитело против рецептора трансферрина 1 (TfR1), ковалентно связанное с олигонуклеотидом, предназначенным для снижения экспрессии или активности DMPK, где антитело против TfR1 включает определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDR-H1), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 2 (CDR-H2), определяющую комплементарность область тяжелой цепи 3 (CDR-H3), определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDR-L1), определяющую комплементарность область легкой цепи 2 (CDR-L2), определяющую комплементарность область легкой цепи 3 (CDR-L3) любого из антител против TfR1, перечисленных в Таблицах 2-7,

и где олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3', где:

X включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-15 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и

Z включает 3-7 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом; и

где олигонуклеотид включает область комплементарности по меньшей мере с 15 последовательными нуклеотидами любой из SEQ ID NO: 205, 214, 222, 217, 211, 215, 220, 225, 160-204, 206-210, 212, 213, 216, 218, 219, 221, 223, 224 и 226-230.

2. Комплекс по п.1, где

X включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в X является 2'-модифицированным нуклеозидом;

Y включает 6-10 связанных 2'-дезоксирибонуклеозидов, где каждый цитозин в Y необязательно и независимо является 5-метилцитозином; и

Z включает 3-5 связанных нуклеозидов, где по меньшей мере один из нуклеозидов в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом.

3. Комплекс по п.1 или по п.2, где антитело против TfR1 включает варибельную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 76, и/или варибельную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 75,

где, необязательно, антитело против TfR1 включает VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, и VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

4. Комплекс по любому из пп.1-3, где антитело против TfR1 представляет собой Fab, где Fab включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 101, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную SEQ ID NO: 90,

где, необязательно, Fab включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

5. Комплекс по любому из пп.1-4, где антитело и олигонуклеотид ковалентно связаны через расщепляемый линкер, где, необязательно, расщепляемый линкер включает последовательность валин-цитруллин.

6. Комплекс по любому из пп.1-5, где олигонуклеотид имеет длину 15-25 нуклеозидов, где, необязательно, олигонуклеотид имеет длину 15-20 нуклеозидов.

7. Комплекс по любому из пп.1-6, где олигонуклеотид включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеозидов любой из SEQ ID NO: 276, 348, 354, 350, 345, 286, 352, 357, 231-275, 277-285, 287-344, 346, 347, 349, 351, 353, 355, 356 и 358-362, где каждое тиминное основание (Т) может быть независимо и необязательно заменено урациловым основанием (U), и каждый U может быть независимо и необязательно заменен Т.

8. Комплекс по любому из пп.1-7, где каждый нуклеозид в X является 2'-модифицированным нуклеозидом, и/или каждый нуклеозид в Z является 2'-модифицированным нуклеозидом, где, необязательно, каждый 2'-модифицированный нуклеозид независимо является 2'-4'-бициклическим нуклеозидом или небициклическим 2'-модифицированным нуклеозидом.

9. Комплекс по любому из пп.1-8, где олигонуклеотид включает конфигурацию 5'-X-Y-Z-3':

X	Y	Z
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEEEE,
EEE	(D) <sub>10</sub>	EEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EEEE,
EEEEEE	(D) <sub>10</sub>	EE,
LLL	(D) <sub>10</sub>	LLL,
EELL	(D) <sub>8</sub>	LLEE,
LLEE	(D) <sub>8</sub>	EELL или
LLEEE	(D) <sub>10</sub>	EEELL,

где "E" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "L" представляет собой ЗНК; "D" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; и "10" или "8" является количеством 2'-дезоксирибонуклеозидов в Y.

10. Комплекс по любому из пп.1-9, где олигонуклеотид включает одну или больше фосфоротиатных межнуклеозидных связей.

11. Комплекс по любому из пп.1-10, где каждая межнуклеозидная связь в олигонуклеотиде является фосфоротиатной межнуклеозидной связью.

12. Комплекс по любому из пп.1-10, где олигонуклеотид включает одну или больше фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, где, необязательно, одна или больше

фосфодиэфирных межнуклеозидных связей присутствуют в X и/или Z.

13. Комплекс по любому из пп.1-11, где олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

- oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),  
oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),  
oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),  
oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),  
oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),  
oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),  
oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),  
oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),  
oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),  
oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),  
oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),  
oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),  
oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),  
oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),  
oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),  
oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),  
oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),  
oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),  
oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),  
oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),

oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),  
 oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
 oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
 oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
 oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
 oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),  
 oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),  
 oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340), и  
 oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "хоG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

14. Комплекс по п.13, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oC*oA*oU*oG*oG*dC*dA*dT*dA*dC*dA*dC*dC*dT*dG*oG*oC*oC*oC*oG}$   
 (SEQ ID NO: 302),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID  
 NO: 303),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 304),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID  
 NO: 305),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG  
 (SEQ ID NO: 306),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 307),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 308),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 309),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 310),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG  
 (SEQ ID NO: 311),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 312),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID  
 NO: 313),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID  
 NO: 314),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID  
 NO: 315),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 316),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA  
 (SEQ ID NO: 246),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 317),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID  
 NO: 318),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID  
 NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 320),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID  
 NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU  
 (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC  
 (SEQ ID NO: 254),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID  
 NO: 255),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 256),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 324),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 325),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 326),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 327),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 328),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID  
 NO: 329),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC  
 (SEQ ID NO: 330),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG  
 (SEQ ID NO: 331),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC  
 (SEQ ID NO: 332),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID  
 NO: 333),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 334),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID  
 NO: 335),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID  
 NO: 336),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID  
 NO: 337),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезокситидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

15. Комплекс по любому из пп.1-11, где олигонуклеотид включает структуру, выбранную из:

+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
+A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),  
+G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
xoC\*xoC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 286),  
xoC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*xoC (SEQ ID NO: 352),  
x+C\*+G\*oU\*xoC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),  
x+C\*+A\*xoC\*oG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 275),  
xoC\*oA\*x+C\*+G\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+A\*oG\*xoC (SEQ ID NO: 275),  
oG\*xoC\*+A\*x+C\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*x+C\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 276),  
+A\*x+C\*oG\*oU\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 342),  
oA\*xoC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 342),  
x+C\*+A\*oA\*oA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oG\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 278),  
+A\*x+C\*oU\*oU\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*oU\*xoC\*+A\*+U (SEQ ID NO: 343),  
+U\*+A\*oG\*oU\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*oG\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 344),  
+G\*x+C\*xoC\*xoC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*xdC\*dA\*oG\*oG\*+A\*x+C (SEQ ID NO: 281),  
+G\*+U\*xoC\*oA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*dC\*oU\*xoC\*+A\*+G (SEQ ID NO: 346),  
x+C\*x+C\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*oG\*+U\*+U (SEQ ID NO: 347),  
x+C\*x+C\*oA\*oA\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 286),  
x+C\*+A\*xoC\*oU\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*oU\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 349),  
+G\*+G\*xoC\*xoC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*oA\*oG\*+G\*+A (SEQ ID NO: 289),  
+A\*+A\*oA\*xoC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*xoC\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 351),

$x+C*U*oU*xC*dA*dG*xC*dT*dG*dT*dT*dT*xC*oA*U*x+C$  (SEQ ID NO: 352),  
 $+A*G*oU*oU*dG*dA*xC*dT*dG*dG*xC*dG*oA*oA*G*+U$  (SEQ ID NO: 353),  
 $xC*oA*+A*+A*xC*dT*dT*dG*xC*dT*xC*dA*+G*x+C*oA*oG$  (SEQ ID NO: 278),  
 $oA*xC*+U*+U*xC*dA*dG*xC*dT*dG*dT*dT*+U*x+C*oA*oU$  (SEQ ID NO: 343),  
 $oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xC*dT*dG*dG*xC*+G*+A*oA*oG$  (SEQ ID NO: 344),  
 $oG*xC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xC$  (SEQ ID NO: 281),  
 $xC*oA*x+C*+U*dT*xC*dA*dG*xC*dT*dG*dT*+U*+U*xC*oA$  (SEQ ID NO: 349),  
 $oG*oU*+A*+G*dT*dT*dG*dA*xC*dT*dG*dG*x+C*+G*oA*oA$  (SEQ ID NO: 350),  
 $oG*oG*x+C*x+C*xC*dG*dG*dA*dT*xC*dA*xC*+A*+G*oG*oA$  (SEQ ID NO: 289),  
 $oA*oA*+A*x+C*dT*dT*dG*xC*dT*xC*dA*dG*x+C*+A*oG*oU$  (SEQ ID NO: 351),  
 $oA*oG*+U*+U*dG*dA*xC*dT*dG*dG*xC*dG*+A*+A*oG*oU$  (SEQ ID NO: 353),  
 $xC*xC*x+C*+G*dG*dA*dT*xC*dA*xC*dA*dG*+G*+A*xC*oU$  (SEQ ID NO: 354),  
 $x+C*x+C*oA*oU*dG*dA*xC*dA*dA*dT*xC*dT*xC*xC*oG*xC*x+C*+A$  (SEQ ID NO: 355),  
 $+A*+U*oG*oA*xC*dA*dA*dT*xC*dT*xC*xC*oG*xC*x+C*+A$  (SEQ ID NO: 356),  
 $+U*x+C*oA*xC*xC*dT*xC*dG*dG*xC*xC*dT*xC*oA*+G*x+C$  (SEQ ID NO: 358),  
 $+A*x+C*xC*oA*dG*dG*dT*dA*xC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U$  (SEQ ID NO: 359),  
 $x+C*+A*oG*oG*dT*dA*xC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*+U*x+C$  (SEQ ID NO: 360),  
 $x+C*+A*xC*xC*dA*dA*xC*dA*xC*dG*dT*xC*xC*xC*+U*x+C$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $x+C*x+C*oA*oA*xC*dA*xC*dG*dT*xC*xC*xC*oU*xC*+U*x+C$  (SEQ ID NO: 362),

где "xC" представляет собой 5-метил-дезоксицитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*" обозначает фосфотиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

16. Комплекс по п.15, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

$NH_2-(CH_2)_6-+G*x+C*oA*xC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xC*dT*xC*oA*+A*+G$  (SEQ ID NO: 276),  
 $NH_2-(CH_2)_6-+A*x+C*xC*oA*dA*xC*dA*xC*dG*dT*xC*xC*xC*oU*x+C*+U$  (SEQ ID NO: 348),  
 $NH_2-(CH_2)_6-x+C*x+C*xC*oG*dG*dA*dT*xC*dA*xC*dA*dG*oG*oA*x+C*+U$  (SEQ ID NO: 354),  
 $NH_2-(CH_2)_6-+G*+U*oA*oG*dT*dT*dG*dA*xC*dT*dG*dG*xC*oG*+A*+A$  (SEQ ID NO: 350),  
 $NH_2-(CH_2)_6-x+C*+A*oU*oG*dA*xC*dA*dA*dT*xC*dT*xC*xC*oG*x+C*x+C$  (SEQ ID NO: 345),  
 $NH_2-(CH_2)_6-xC*xC*+A*+A*dA*xC*dT*dT*dG*xC*dT*xC*+A*+G*xC*oA$  (SEQ ID NO: 286),  
 $NH_2-(CH_2)_6-xC*oU*+U*x+C*dA*dG*xC*dT*dG*dT*dT*dT*x+C*+A*oU*xC$  (SEQ ID NO: 352),  
 $NH_2-(CH_2)_6-x+C*+G*oU*xC*dA*xC*xC*dT*xC*dG*dG*xC*xC*oU*x+C*+A$  (SEQ ID NO: 357),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*oG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*oA*oA*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*x+C*+G*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*+A*+A*oG*xoC}$  (SEQ ID NO: 275),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*+A*x+C*dG*dT*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*x+C*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 276),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*oG*oU*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*oA*oG*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*xoC*+G*+U*dG*dT*dG*dG*xdC*dT*xdC*dA*+A*+G*xoC*oA}$  (SEQ ID NO: 342),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oA*oA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*oG*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*oU*oU*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*oU*xoC*+A*+U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*+A*oG*oU*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*oG*oA*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*x+C*xoC*xoC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*xdC*dA*oG*oG*+A*x+C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+U*xoC*oA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*dC*oU*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*oA*oG*+U*+U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*oA*oG*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*oU*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*oU*oU*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+G*xoC*xoC*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*oA*oG*+G*+A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+A*oA*xoC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*xoC*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+U*oU*xoC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*xoC*oA*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+G*oU*oU*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*+A*+A*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*+G*x+C*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*xoC*+U*+U*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*+U*x+C*oA*oU}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*+G*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xoC}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*x+C*+U*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*+U*+U*xoC*oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oU*+A*+G*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*x+C*+G*oA*oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oG*x+C*x+C*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*+A*+G*oG*oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oA*+A*x+C*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*x+C*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oG*+U*+U*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*+A*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 353),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xоC*хoC*х+C*+G*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*+G*+A*хoC*oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*х+C*oA*oU*dG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*хoC*хoC*+G*х+C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+U*oG*oA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xdC*oG*хoC*х+C*+A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*х+C*oA*хoC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xdC*dT*хoC*oA*+G*х+C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*х+C*хoC*oA*dG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 359),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oG*oG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*+U*х+C}$  (SEQ ID NO: 360),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*хoC*хoC*dA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*хoC*хoC*+U*х+C}$  (SEQ ID NO: 361) и  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*х+C*oA*oA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xdC*oU*хoC*+U*х+C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "хоС" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "х+С" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодизэфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

17. Способ снижения экспрессии DMPK в мышечной клетке, включающий контакт мышечной клетки с эффективным количеством комплекса по любому из пп.1-16, для снижения экспрессии DMPK в мышечной клетке.

18. Способ по п.17, где снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества РНК DMPK в мышечной клетке, где, необязательно, количество РНК DMPK снижается в ядре мышечной клетки, где, необязательно, РНК DMPK является мутантной мРНК DMPK.

19. Способ по п.18 или п.17, где снижение экспрессии DMPK в мышечной клетке включает снижение количества белка DMPK в мышечной клетке.

20. Способ лечения миотонической дистрофии 1-го типа (МД1), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества комплекса по любому из пп.1-16.

21. Способ по п.20, где введение приводит к снижению РНК DMPK в мышечной клетке у субъекта по меньшей мере на 30%, где, необязательно, РНК DMPK представляет собой мРНК DMPK.

22. Способ по п.21 или п.20, где введение приводит к снижению РНК DMPK в ядре мышечной клетки у субъекта.

23. Олигонуклеотид, включающий структуру, выбранную из:  
 $\text{oC*oA*oU*oG*oG*dC*dA*dT*dA*dC*dA*dC*dC*dT*dG*oG*oC*oC*oC*oG}$  (SEQ ID NO: 302),

oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),

oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),

oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),

oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),

oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),

oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),

oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),

oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),

oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),

oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),

oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),

oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),

oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),

oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),

oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),

oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),

oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),

oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),

oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),

oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),

oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),

oG\*oC\*oG\*oA\*oA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 255),

oG\*oG\*oC\*oG\*oA\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oC\*oG\*oC\*oC\*oC (SEQ ID NO: 256),

oU\*oU\*oG\*oU\*oA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*dC\*oU\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 324),

oC\*oU\*oU\*oG\*oU\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*dT\*oC\*oU\*oU\*oG\*oC (SEQ ID NO: 325),  
 oC\*oC\*oU\*oU\*oG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dA\*oU\*oC\*oU\*oU\*oG (SEQ ID NO: 326),  
 oC\*oG\*oG\*oA\*oG\*dA\*dC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dC\*dA\*dG\*oU\*oC\*oG\*oA\*oG (SEQ ID NO: 327),  
 oG\*oA\*oA\*oU\*oG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*dG\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 328),  
 oC\*oG\*oA\*oA\*oU\*dG\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dA\*dC\*dA\*dG\*dT\*oG\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 329),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*dT\*dG\*dG\*dG\*dA\*dC\*dC\*dT\*dC\*dA\*oC\*oU\*oG\*oU\*oC (SEQ ID NO: 330),  
 oU\*oG\*oC\*oA\*oC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 331),  
 oC\*oC\*oA\*oC\*oU\*dT\*dC\*dA\*dG\*dC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*oC\*oA\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 332),  
 oG\*oC\*oG\*oU\*oC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*dT\*oC\*oA\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 333),  
 oA\*oG\*oC\*oG\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dC\*oU\*oC\*oA\*oG\*oC (SEQ ID NO: 334),  
 oC\*oG\*oU\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*dC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*oA\*oA\*oG\*oU\*oU (SEQ ID NO: 335),  
 oG\*oG\*oG\*oC\*oC\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*dC\*dA\*dC\*dA\*dG\*oG\*oA\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 336),  
 oU\*oU\*oG\*oC\*oC\*dC\*dA\*dT\*dC\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*oA\*oG\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 337),  
 oG\*oG\*oA\*oC\*oG\*dG\*dC\*dC\*xdC\*dG\*dG\*dC\*dT\*dT\*dG\*oC\*oU\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 338),  
 oU\*oG\*oG\*oA\*oA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dA\*xdC\*dG\*dG\*dC\*oC\*oC\*oG\*oG\*oC (SEQ ID NO: 339),  
 oC\*oA\*oU\*oC\*oC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*dA\*oU\*oU\*oG\*oG\*oG (SEQ ID NO: 340) и  
 oG\*oC\*oA\*oU\*oC\*dC\*dA\*dA\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dG\*dG\*oA\*oU\*oU\*oG\*oG (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

24. Олигонуклеотид по п.23, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oU\*oG\*oG\*dC\*dA\*dT\*dA\*dC\*dA\*dC\*dC\*dT\*dG\*oG\*oC\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 302),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oC\*oA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*dT\*oC\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 303),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oC\*oA\*oC\*oC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dC\*dC\*dC\*oU\*oC\*oU\*oC\*oC (SEQ ID NO: 304),

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-

oC\*oC\*oA\*oU\*oU\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dA\*dC\*dA\*xdC\*dG\*oU\*oC\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 305),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oA\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*dA\*oU\*oC\*oC\*oU\*oG (SEQ ID NO: 306),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oU\*oA\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*dT\*dT\*dC\*dT\*dC\*oA\*oU\*oC\*oC\*oU (SEQ ID NO: 307),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oC\*oC\*oA\*oG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dG\*oU\*oU\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 308),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oA\*oC\*oC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*oU\*oC\*oU (SEQ ID NO: 309),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*dC\*dA\*dG\*dG\*dT\*oA\*xoG\*oU\*oU\*oC (SEQ ID NO: 310),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oC\*oA\*oA\*dA\*dC\*dT\*dT\*dG\*dC\*dT\*dC\*dA\*dG\*oC\*oA\*oG\*oU\*oG (SEQ ID NO: 311),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oA\*oC\*oA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*dA\*oG\*oG\*oU\*oA\*oG (SEQ ID NO: 312),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oA\*oU\*oG\*oA\*oC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*dC\*oA\*oG\*oG\*oU\*oA (SEQ ID NO: 313),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oU\*oG\*oA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*dC\*oC\*oA\*oG\*oG\*oU (SEQ ID NO: 314),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oC\*oA\*oU\*oG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*dG\*oC\*oC\*oA\*oG\*oG (SEQ ID NO: 315),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oG\*oC\*oC\*oA\*oU\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*xdC\*oG\*oC\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 316),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*oG\*oC\*oC\*oA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*dC\*oC\*oG\*oC\*oC\*oA (SEQ ID NO: 246),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dT\*dG\*dA\*dC\*dA\*dA\*dT\*dC\*dT\*oC\*oC\*oG\*oC\*oC (SEQ ID NO: 317),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oU\*oG\*oC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*dA\*oG\*oC\*oC\*oG\*oG (SEQ ID NO: 318),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oU\*oG\*oU\*oG\*dC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*dA\*dG\*dC\*dC\*dA\*oA\*oG\*oC\*oC\*oG (SEQ ID NO: 319),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oC\*oA\*oC\*oA\*oG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*dA\*dG\*dC\*dA\*oG\*oG\*oA\*oU\*oG (SEQ ID NO: 320),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-  
 oU\*oG\*oG\*oC\*oC\*dA\*dC\*dA\*dG\*xdC\*dG\*dG\*dT\*dC\*dC\*oA\*oG\*oC\*oA\*oG (SEQ ID NO: 321),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*oG\*oC\*oG\*oC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*dA\*oC\*oA\*oC\*oU\*oC (SEQ ID NO: 322),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oA\*oG\*oC\*oG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*dC\*oA\*oC\*oA\*oC\*oU (SEQ ID NO: 323),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oC\*oC\*oA\*oG\*oC\*dG\*dC\*dC\*dC\*dA\*dC\*dC\*dA\*dG\*dT\*oC\*oA\*oC\*oA\*oC (SEQ ID NO: 254),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oC*oG*oA*oA*dT*dA*dC*dA*dC*dC*dA*dG*xdC*oG*oC*oC*oA}$  (SEQ ID NO: 255),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oG*oC*oG*oA*dA*dT*dA*dC*dA*dC*dC*dA*dG*oC*oG*oC*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 256),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU*oU*oG*oU*oA*dG*dT*dG*dG*dA*xdC*dG*dA*dT*dC*oU*oU*oG*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 324),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oU*oU*oG*oU*dA*dG*dT*dG*dG*dA*xdC*dG*dA*dT*oC*oU*oU*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 325),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oC*oU*oU*oG*dT*dA*dG*dT*dG*dG*dA*xdC*dG*dA*oU*oC*oU*oU*oG}$  (SEQ ID NO: 326),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oC*oG*oG*oA*oG*dA*dC*dC*dA*dT*dC*dC*dC*dA*dG*oU*oC*oG*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 327),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oA*oA*oU*oG*dT*dC*xdC*dG*dA*dC*dA*dG*dT*dG*oU*oC*oU*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 328),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oG*oA*oA*oU*dG*dT*dC*xdC*dG*dA*dC*dA*dG*dT*oG*oU*oC*oU*oC}$  (SEQ ID NO: 329),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oG*oG*oC*oC*dT*dG*dG*dG*dA*dC*dC*dT*dC*dA*oC*oU*oG*oU*oC}$  (SEQ ID NO: 330),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oU*oG*oC*oA*oC*dG*dT*dG*dT*dG*dG*dC*dT*dC*dA*oA*oG*oC*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 331),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oC*oC*oA*oC*oU*dT*dC*dA*dG*dC*dT*dG*dT*dT*dT*oC*oA*oU*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 332),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oC*oG*oU*oC*dA*dC*dC*dT*xdC*dG*dG*dC*dC*dT*oC*oA*oG*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 333),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oA*oG*oC*oG*oU*dC*dA*dC*dC*dT*xdC*dG*dG*dC*dC*oU*oC*oA*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 334),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oG*oU*oA*oG*dT*dT*dG*dA*dC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*oG*oU*oU}$  (SEQ ID NO: 335),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oG*oG*oC*oC*xdC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*dG*oG*oA*oC*oU*oG}$  (SEQ ID NO: 336),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU*oU*oG*oC*oC*dC*dA*dT*dC*dC*dA*xdC*dG*dT*dC*oA*oG*oG*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 337),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oG*oG*oA*oC*oG*dG*dC*dC*xdC*dG*dG*dC*dT*dT*dG*oC*oU*oG*oC*oC}$  (SEQ ID NO: 338),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oU*oG*oG*oA*oA*dC*dA*xdC*dG*dG*dA*xdC*dG*dG*dC*oC*oC*oG*oG*oC}$  (SEQ ID NO: 339),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$   
 $\text{oC*oA*oU*oC*oC*dA*dA*dA*xdC*dG*dT*dG*dG*dA*oU*oU*oG*oG*oG}$  (SEQ ID NO: 340) и

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$

$\text{oG}^*\text{oC}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{oC}^*\text{dC}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{dA}^*\text{xdC}^*\text{dG}^*\text{dT}^*\text{dG}^*\text{dG}^*\text{oA}^*\text{oU}^*\text{oU}^*\text{oG}^*\text{oG}$  (SEQ ID NO: 341),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "oC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "xoG" представляет собой 7-метил-2'-МОЕ-гуанозин; и "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

и где, необязательно, фосфодиэфирная связь или другая группа присутствует между 5'- $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$  и олигонуклеотидом.

25. Олигонуклеотид, включающий структуру, выбранную из:

$+G^*x+C^*oA^*xoC^*dG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xoC^*oA^*+A^*+G$  (SEQ ID NO: 276),  
 $+A^*x+C^*xoC^*oA^*dA^*xdC^*dA^*xdC^*dG^*dT^*xdC^*xdC^*xoC^*oU^*x+C^*+U$  (SEQ ID NO: 348),  
 $x+C^*x+C^*xoC^*oG^*dG^*dA^*dT^*xdC^*dA^*xdC^*dA^*dG^*oG^*oA^*x+C^*+U$  (SEQ ID NO: 354),  
 $+G^*+U^*oA^*oG^*dT^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xoC^*oG^*+A^*+A$  (SEQ ID NO: 350),  
 $x+C^*+A^*oU^*oG^*dA^*xdC^*dA^*dA^*dT^*xdC^*dT^*xdC^*xoC^*oG^*x+C^*x+C$  (SEQ ID NO: 345),  
 $xoC^*xoC^*+A^*+A^*dA^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*+A^*+G^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 286),  
 $xoC^*oU^*+U^*x+C^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*dT^*x+C^*+A^*oU^*xoC$  (SEQ ID NO: 352),  
 $x+C^*+G^*oU^*xoC^*dA^*xdC^*xdC^*dT^*xdC^*dG^*dG^*xdC^*xoC^*oU^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 357),  
 $x+C^*+A^*xoC^*oG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*oA^*oA^*+G^*x+C$  (SEQ ID NO: 275),  
 $xoC^*oA^*x+C^*+G^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*+A^*+A^*oG^*xoC$  (SEQ ID NO: 275),  
 $oG^*xoC^*+A^*x+C^*dG^*dT^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*x+C^*+A^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 276),  
 $+A^*x+C^*oG^*oU^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*oA^*oG^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 342),  
 $oA^*xoC^*+G^*+U^*dG^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*+A^*+G^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 342),  
 $x+C^*+A^*oA^*oA^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*oG^*xoC^*+A^*+G$  (SEQ ID NO: 278),  
 $+A^*x+C^*oU^*oU^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*oU^*xoC^*+A^*+U$  (SEQ ID NO: 343),  
 $+U^*+A^*oG^*oU^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*oG^*oA^*+A^*+G$  (SEQ ID NO: 344),  
 $+G^*x+C^*xoC^*xoC^*dG^*dG^*dA^*dT^*dC^*dA^*xdC^*dA^*oG^*oG^*+A^*x+C$  (SEQ ID NO: 281),  
 $+G^*+U^*xoC^*oA^*xdC^*xdC^*dT^*xdC^*dG^*dG^*xdC^*dC^*oU^*xoC^*+A^*+G$  (SEQ ID NO: 346),  
 $x+C^*x+C^*oA^*oG^*dG^*dT^*dA^*xdC^*dA^*dG^*dG^*dT^*oA^*oG^*+U^*+U$  (SEQ ID NO: 347),  
 $x+C^*x+C^*oA^*oA^*dA^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*oA^*oG^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 286),  
 $x+C^*+A^*xoC^*oU^*dT^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*oU^*oU^*x+C^*+A$  (SEQ ID NO: 349),  
 $+G^*+G^*xoC^*xoC^*xdC^*dG^*dG^*dA^*dT^*xdC^*dA^*xdC^*oA^*oG^*+G^*+A$  (SEQ ID NO: 289),  
 $+A^*+A^*oA^*xoC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*dG^*xoC^*oA^*+G^*+U$  (SEQ ID NO: 351),  
 $x+C^*+U^*oU^*xoC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*dT^*xoC^*oA^*+U^*x+C$  (SEQ ID NO: 352),  
 $+A^*+G^*oU^*oU^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*dG^*oA^*oA^*+G^*+U$  (SEQ ID NO: 353),  
 $xoC^*oA^*+A^*+A^*xdC^*dT^*dT^*dG^*xdC^*dT^*xdC^*dA^*+G^*x+C^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 278),  
 $oA^*xoC^*+U^*+U^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*dT^*+U^*x+C^*oA^*oU$  (SEQ ID NO: 343),  
 $oU^*oA^*+G^*+U^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*xdC^*+G^*+A^*oA^*oG$  (SEQ ID NO: 344),  
 $oG^*xoC^*x+C^*x+C^*dG^*dG^*dA^*dT^*dC^*dA^*dC^*dA^*+G^*+G^*oA^*xoC$  (SEQ ID NO: 281),  
 $xoC^*oA^*x+C^*+U^*dT^*xdC^*dA^*dG^*xdC^*dT^*dG^*dT^*+U^*+U^*xoC^*oA$  (SEQ ID NO: 349),  
 $oG^*oU^*+A^*+G^*dT^*dT^*dG^*dA^*xdC^*dT^*dG^*dG^*x+C^*+G^*oA^*oA$  (SEQ ID NO: 350),

oG\*oG\*x+C\*x+C\*xdC\*dG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*+A\*+G\*oG\*oA (SEQ ID NO: 289),  
 oA\*oA\*+A\*x+C\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*dG\*x+C\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 351),  
 oA\*oG\*+U\*+U\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dG\*+A\*+A\*oG\*oU (SEQ ID NO: 353),  
 xoC\*xoC\*x+C\*+G\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*+G\*+A\*xoC\*oU (SEQ ID NO: 354),  
 x+C\*x+C\*oA\*oU\*dG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xoC\*xoC\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 355),  
 +A\*+U\*oG\*oA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xdC\*oG\*xoC\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 356),  
 +U\*x+C\*oA\*xoC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 358),  
 +A\*x+C\*xoC\*oA\*dG\*dG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*oU\*oA\*+G\*+U (SEQ ID NO: 359),  
 x+C\*+A\*oG\*oG\*dT\*dA\*xdC\*dA\*dG\*dG\*dT\*dA\*oG\*oU\*+U\*x+C (SEQ ID NO: 360),  
 x+C\*+A\*xoC\*xoC\*dA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xoC\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 361) и  
 x+C\*x+C\*oA\*oA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xdC\*oU\*xoC\*+U\*x+C (SEQ ID NO:  
 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-3НК-цитидин; "+N" представляет собой 3НК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-3НК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь.

26. Олигонуклеотид по п.25, где олигонуклеотид конъюгирован с аминогруппой на своем 5'-конце и включает структуру, выбранную из:

NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-+G\*x+C\*oA\*xoC\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xoC\*oA\*+A\*+G (SEQ ID NO: 276),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-+A\*x+C\*xoC\*oA\*dA\*xdC\*dA\*xdC\*dG\*dT\*xdC\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 348),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-x+C\*x+C\*xoC\*oG\*dG\*dA\*dT\*xdC\*dA\*xdC\*dA\*dG\*oG\*oA\*x+C\*+U (SEQ ID NO: 354),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-+G\*+U\*oA\*oG\*dT\*dT\*dG\*dA\*xdC\*dT\*dG\*dG\*xoC\*oG\*+A\*+A (SEQ ID NO: 350),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-x+C\*+A\*oU\*oG\*dA\*xdC\*dA\*dA\*dT\*xdC\*dT\*xdC\*xoC\*oG\*x+C\*x+C (SEQ ID NO: 345),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-xoC\*xoC\*+A\*+A\*dA\*xdC\*dT\*dT\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 286),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-xoC\*oU\*+U\*x+C\*dA\*dG\*xdC\*dT\*dG\*dT\*dT\*dT\*x+C\*+A\*oU\*xoC (SEQ ID NO: 352),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-x+C\*+G\*oU\*xoC\*dA\*xdC\*xdC\*dT\*xdC\*dG\*dG\*xdC\*xoC\*oU\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 357),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-x+C\*+A\*xoC\*oG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*oA\*oA\*+G\*x+C (SEQ ID NO: 275),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-xoC\*oA\*x+C\*+G\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*+A\*+A\*oG\*xoC (SEQ ID NO: 275),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oG\*xoC\*+A\*x+C\*dG\*dT\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*x+C\*+A\*oA\*oG (SEQ ID NO: 276),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-+A\*x+C\*oG\*oU\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*oA\*oG\*x+C\*+A (SEQ ID NO: 342),  
 NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-oA\*xoC\*+G\*+U\*dG\*dT\*dG\*dG\*xdC\*dT\*xdC\*dA\*+A\*+G\*xoC\*oA (SEQ ID NO: 342),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oA*oA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*oG*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*oU*oU*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*oU*xoC*+A*+U}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*+A*oG*oU*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*oG*oA*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*x+C*xoC*xoC*dG*dG*dA*dT*dC*dA*xdC*dA*oG*oG*+A*x+C}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+U*xoC*oA*xdC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*dC*oU*xoC*+A*+G}$  (SEQ ID NO: 346),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*oA*oG*+U*+U}$  (SEQ ID NO: 347),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*dA*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*oA*oG*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 286),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*oU*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*oU*oU*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+G*+G*xoC*xoC*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*oA*oG*+G*+A}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+A*oA*xoC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*xoC*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+U*oU*xoC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*dT*xoC*oA*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 352),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+G*oU*oU*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*oA*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*+A*+A*xdC*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*+G*x+C*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 278),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*xoC*+U*+U*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*dT*+U*x+C*oA*oU}$  (SEQ ID NO: 343),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oU*oA*+G*+U*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*+G*+A*oA*oG}$  (SEQ ID NO: 344),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*xoC*x+C*x+C*dG*dG*dA*dT*dC*dA*dC*dA*+G*+G*oA*xoC}$  (SEQ ID NO: 281),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*oA*x+C*+U*dT*xdC*dA*dG*xdC*dT*dG*dT*+U*+U*xoC*oA}$  (SEQ ID NO: 349),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oU*+A*+G*dT*dT*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*x+C*+G*oA*oA}$  (SEQ ID NO: 350),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oG*oG*x+C*x+C*xdC*dG*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*+A*+G*oG*oA}$  (SEQ ID NO: 289),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oA*+A*x+C*dT*dT*dG*xdC*dT*xdC*dA*dG*x+C*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 351),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-oA*oG*+U*+U*dG*dA*xdC*dT*dG*dG*xdC*dG*+A*+A*oG*oU}$  (SEQ ID NO: 353),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-xoC*xoC*x+C*+G*dG*dA*dT*xdC*dA*xdC*dA*dG*+G*+A*xoC*oU}$  (SEQ ID NO: 354),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oU*dG*dA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xoC*xoC*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 355),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*+U*oG*oA*xdC*dA*dA*dT*xdC*dT*xdC*xdC*oG*xoC*x+C*+A}$  (SEQ ID NO: 356),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+U*x+C*oA*xoC*xdC*dT*xdC*dG*dG*xdC*xdC*dT*xoC*oA*+G*x+C}$  (SEQ ID NO: 358),  
 $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-+A*x+C*xoC*oA*dG*dG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*oU*oA*+G*+U}$  (SEQ ID NO: 359),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*oG*oG*dT*dA*xdC*dA*dG*dG*dT*dA*oG*oU*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 360),

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*+A*xoC*xoC*dA*dA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xoC*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 361) и

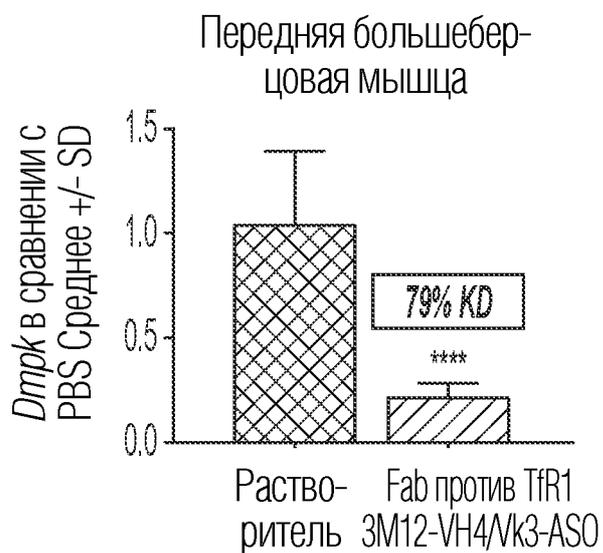
$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-x+C*x+C*oA*oA*xdC*dA*xdC*dG*dT*xdC*xdC*xdC*oU*xoC*+U*x+C}$  (SEQ ID NO: 362),

где "xdC" представляет собой 5-метил-дезоксцитидин; "dN" представляет собой 2'-дезоксирибонуклеозид; "oN" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный рибонуклеозид; "xoC" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-цитидин; "x+C" представляет собой 5-метил-ЗНК-цитидин; "+N" представляет собой ЗНК-нуклеозид; "oU" представляет собой 5-метил-2'-МОЕ-уридин; "+U" представляет собой 5-метил-ЗНК-уридин; "\*" обозначает фосфоротиоатную (PS) межнуклеозидную связь,

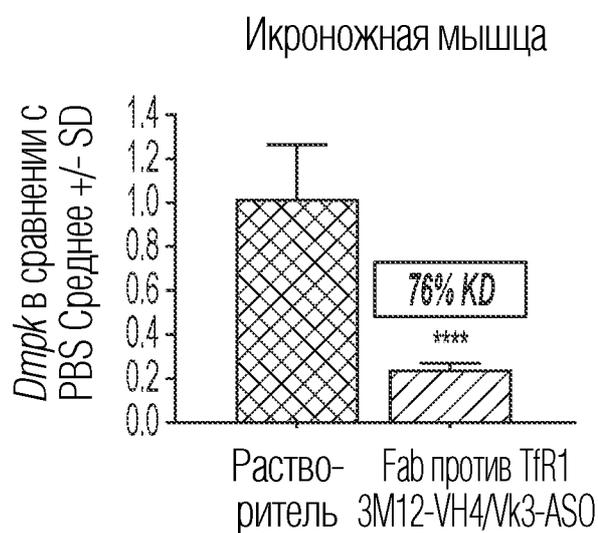
и где, необязательно, фосфодизфирная связь или другая группа присутствует между 5'-NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- и олигонуклеотидом.

27. Композиция, включающая олигонуклеотид по любому пп.23-26 в форме натриевой соли.

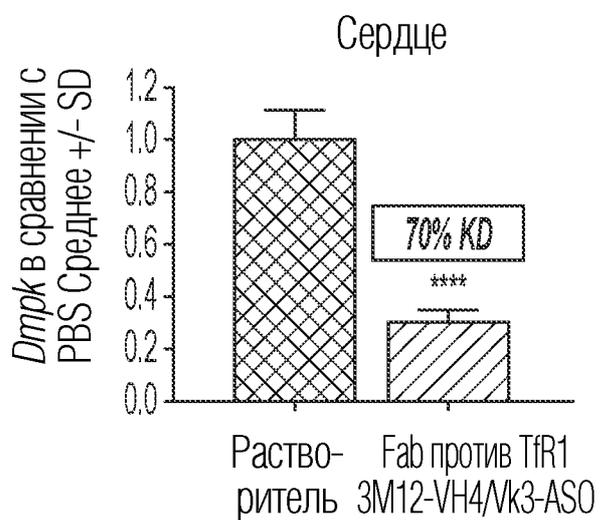
По доверенности



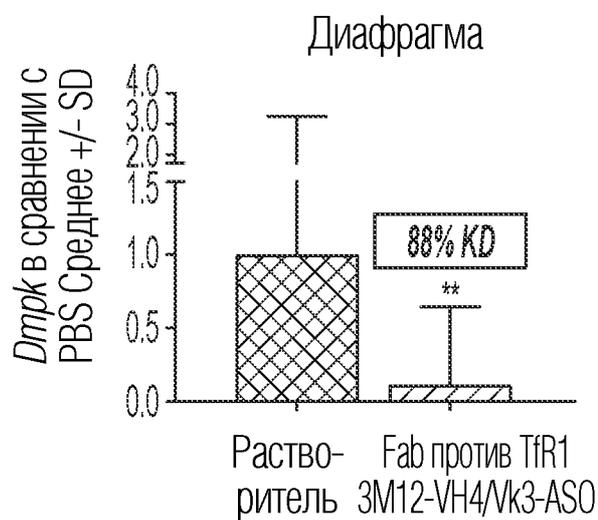
ФИГ. 1А



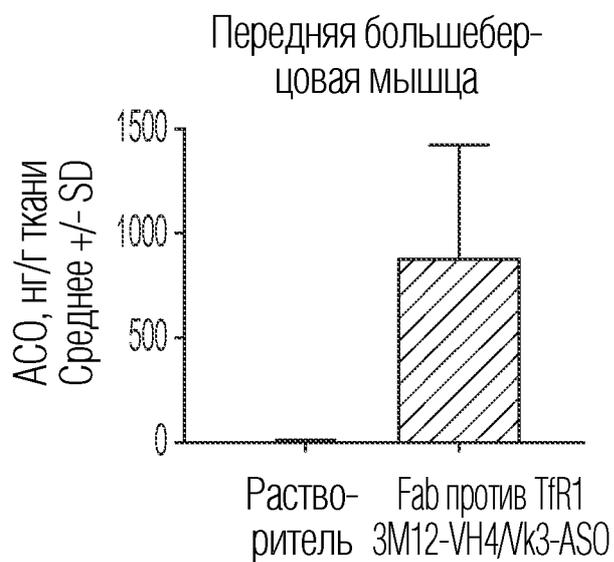
ФИГ. 1В



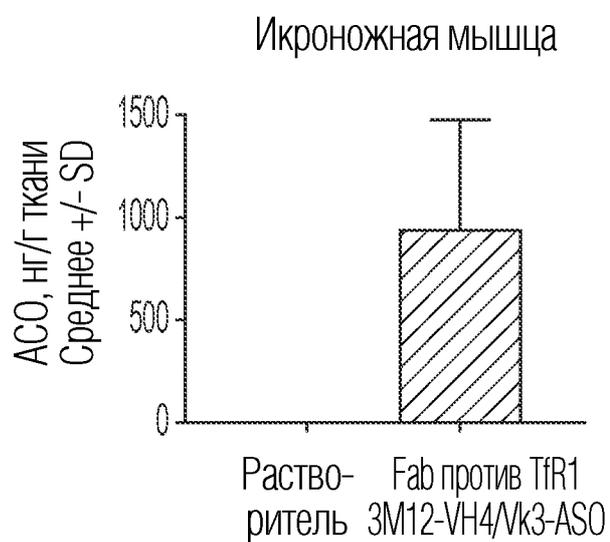
ФИГ. 1С



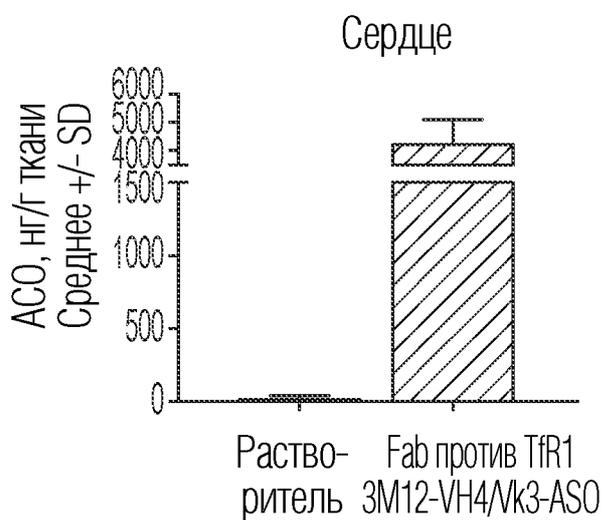
ФИГ. 1D



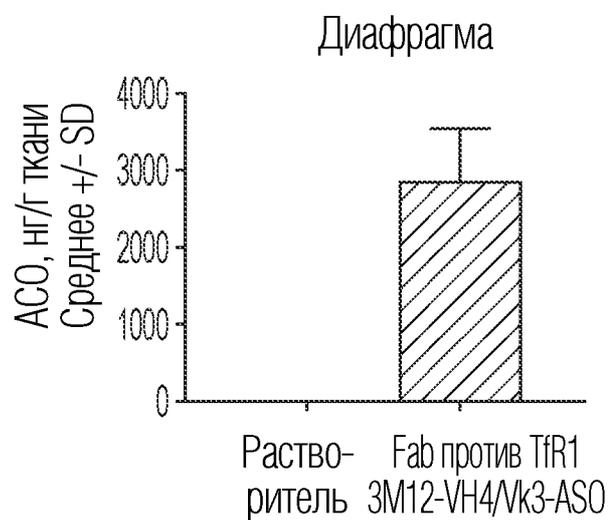
ФИГ. 1Е



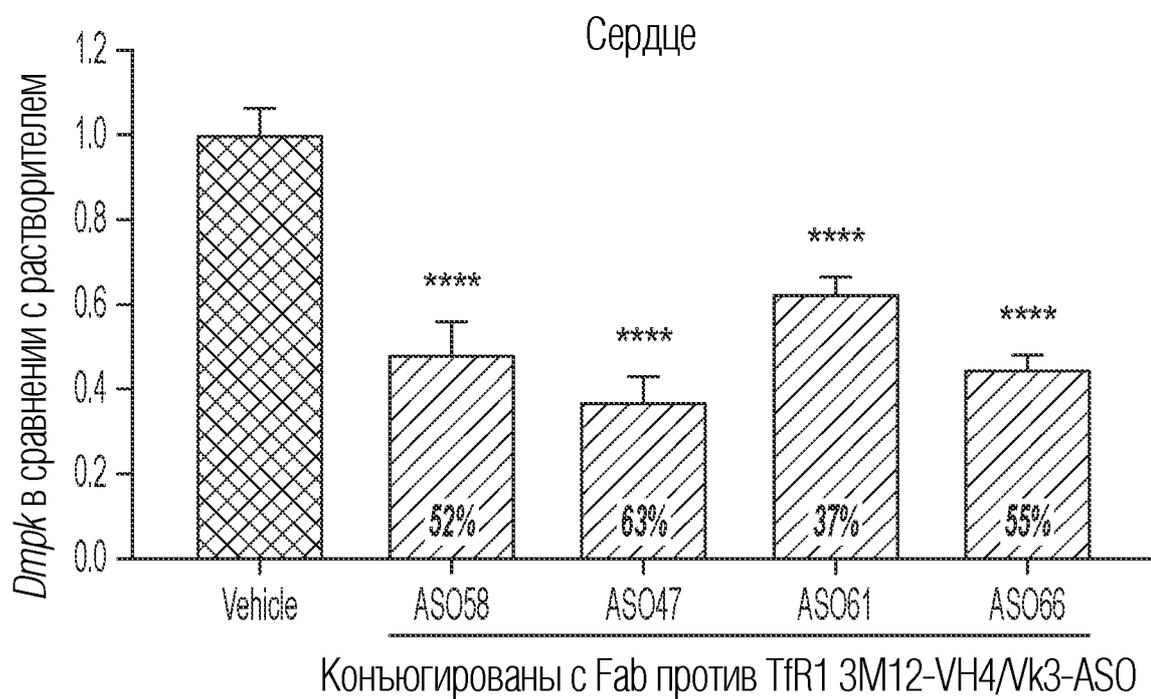
ФИГ. 1F



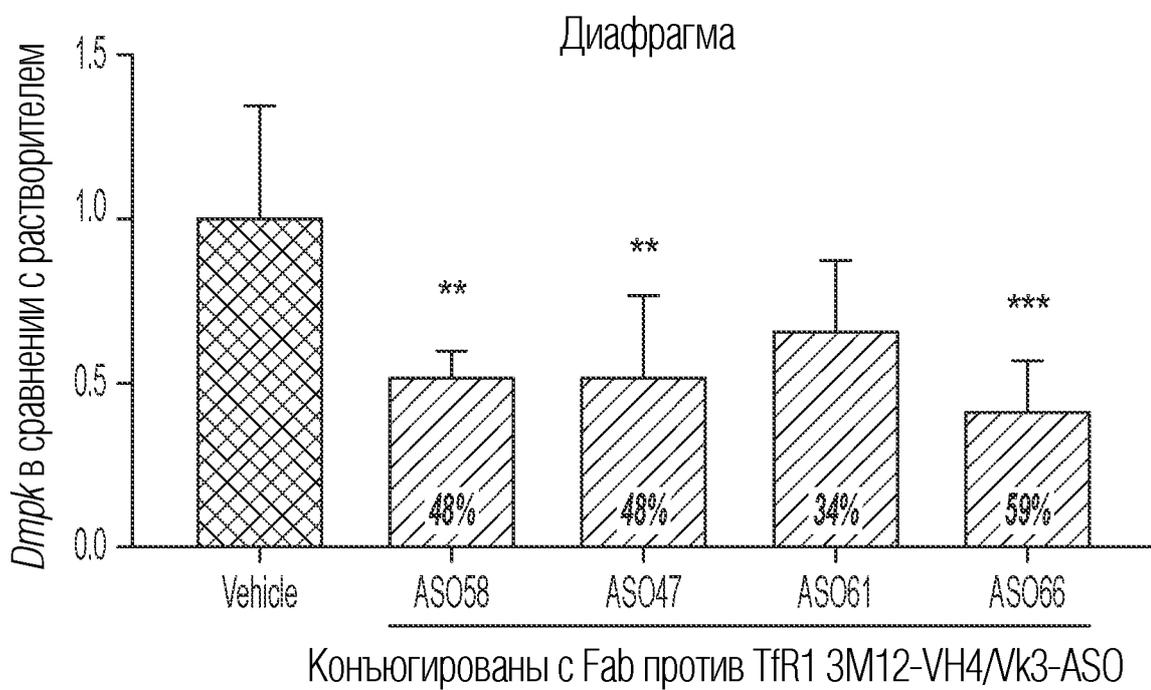
ФИГ. 1G



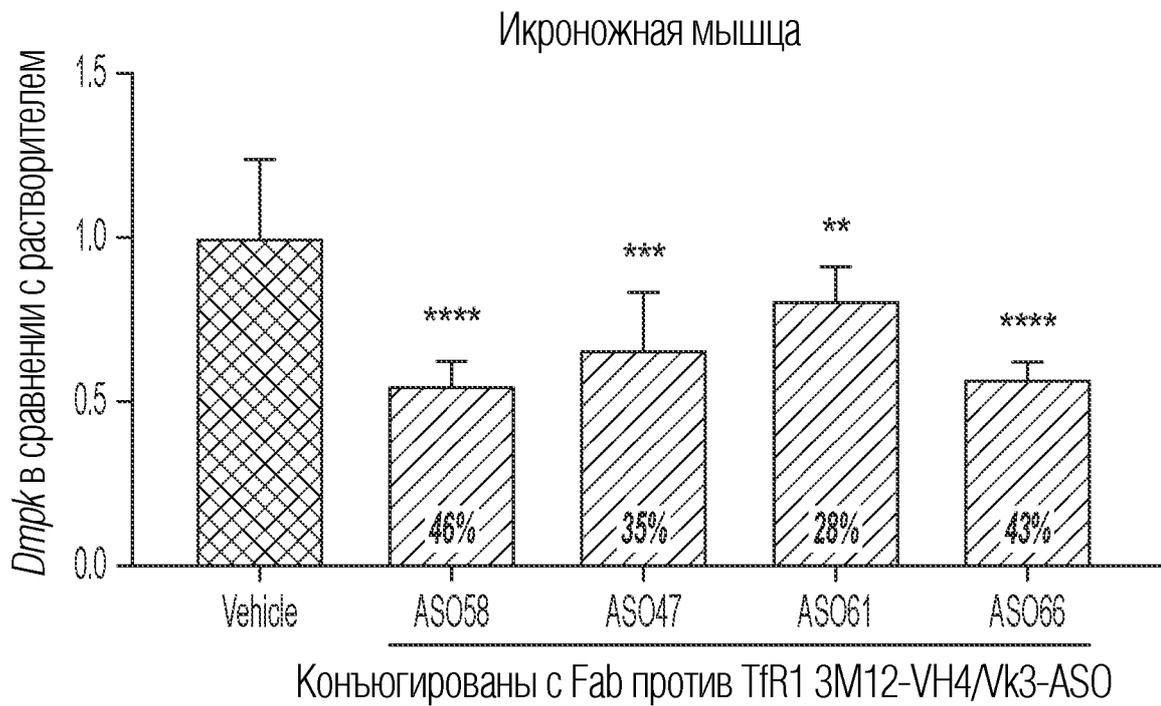
ФИГ. 1H



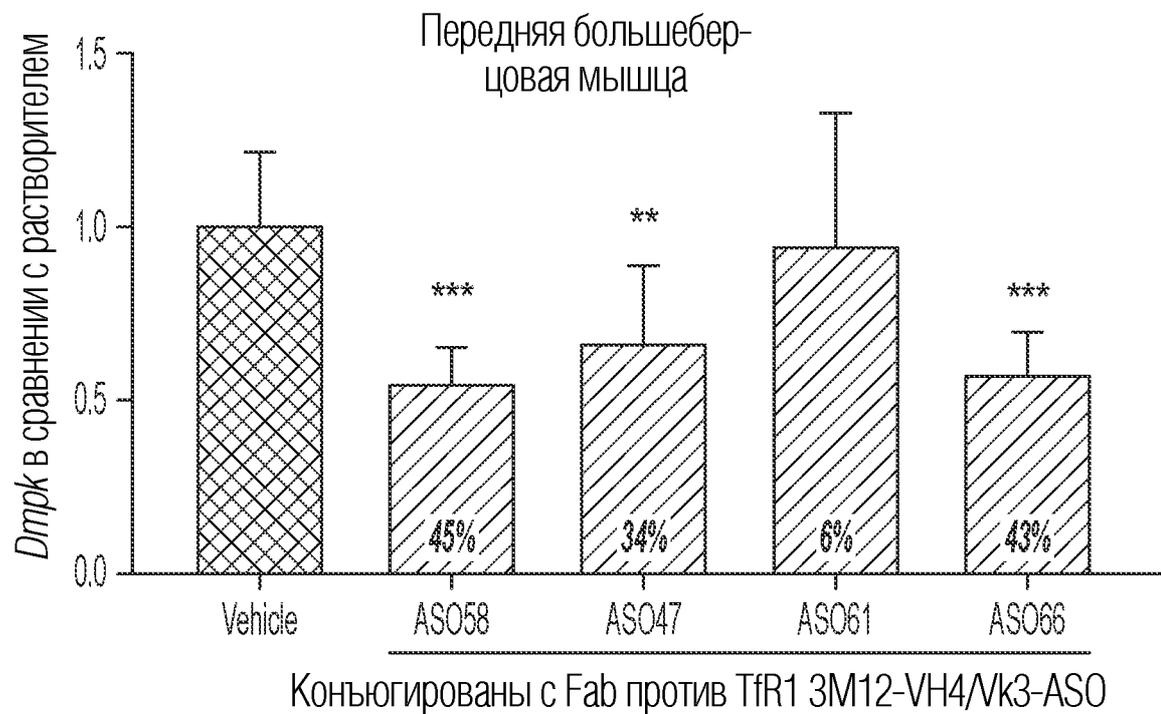
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



ФИГ. 2С



ФИГ. 2D