

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491198** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.08.30

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

(22) Дата подачи заявки
2019.09.18

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ PNPLA3**

(31) **62/733,152**

(32) **2018.09.19**

(33) **US**

(62) **202190708; 2019.09.18**

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

(72) Изобретатель:

**Фрейер Сьюзан М., Бый Хюнх-Хоа
(US)**

(74) Представитель:

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

(57) В настоящих вариантах осуществления предусмотрены способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии PNPLA3, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения выраженности заболевания, ассоциированного с PNPLA3.

A2

202491198

202491198

A2

МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ PNPLA3**Перечень последовательностей**

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронной форме. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием 200797-BIOL0317SEQ.xml, созданного 25 августа 2023 г., размер которого составляет 1952 кБ. Информация из перечня а в электронной форме включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусматриваются способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии PNPLA3 (содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы белок 3; гипотетический белок dJ796I17.1; адипонутрин; DJ796I17.1) и в некоторых случаях снижения количества белка PNPLA3 в клетке или у животного, что может быть применимо для лечения, предупреждения, или уменьшения выраженности заболевания, ассоциированного с PNPLA3.

Предпосылки изобретения

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) охватывает целый спектр заболеваний печени от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (NASH) и цирроза. NAFLD определяется как накопление жира в печени, превышающее 5% по весу, при отсутствии значительного употребления алкоголя, приема стеатогенного лекарственного препарата или наследственного заболевания (Kotronen et al, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28: 27-38).

Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой NAFLD с наличием признаков воспаления и повреждения печени. Гистологически NASH определяется по наличию макровезикулярного стеатоза, гепатоцеллюлярного баллонирования и лобулярных воспалительных инфильтратов (Sanyal, Hepatol. Res. 2011. 41: 670-4). По оценкам NASH затрагивает 2-3% общей численности населения. При наличии других патологий, таких как ожирение или диабет, прогнозируемая частота встречаемости возрастает до 7% и 62% соответственно (Hashimoto et al, J. Gastroenterol. 2011. 46(1): 63-69).

PNPLA3 является составляющим 481 аминокислот представителем семейства содержащих домен пататин-подобной фосфолипазы белков, который экспрессируется в ER и на липидных каплях. У людей PNPLA3 экспрессируется на высоком уровне в печени, тогда как уровень экспрессии в жировой ткани в пять раз ниже (Huang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010. 107: 7892-7).

Краткое описание изобретения

В определенных вариантах осуществления, представленных в данном документе, представлены соединения и способы снижения количества или активности mRNA PNPLA3, а в определенных вариантах осуществления – снижения количества белка PNPLA3 в клетке или у животного. В определенных вариантах осуществления у животного имеется заболевание печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NASH. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой стеатоз печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой цирроз печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гепатоцеллюлярную карциному. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой алкогольную болезнь печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой алкогольный стеатогепатит (ASH). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гепатит, вызванный HCV. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой хронический гепатит. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой наследственный гемохроматоз. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой первичный склерозирующий холангит. Определенные соединения, представленные в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые обеспечивают снижение повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у животного.

Определенные варианты осуществления, представленные в данном документе, направлены на эффективные и переносимые соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии PNPLA3, которые могут быть применимы для лечения, предупреждения, уменьшения выраженности или замедления прогрессирования заболеваний печени. Определенные варианты осуществления, предусматриваемые в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые являются более эффективными или имеют большее терапевтическое значение, чем публично раскрытые соединения.

Подробное описание

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и

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

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

Понятно, что последовательность, приведенная под каждым из SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от какой-либо модификации сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. В силу этого соединения, определенные под SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или несколько модификаций сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Номер ION у описанных под ним соединений указывает на комбинацию последовательности нуклеиновых оснований, химической модификации и мотива.

Определения

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения.

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

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

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

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

"3'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным самому крайнему 3'-концевому нуклеотиду конкретного соединения.

"5'-концевой сайт-мишень" относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным самому крайнему 5'-концевому нуклеотиду конкретного соединения.

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

"Приблизительно" означает в пределах $\pm 10\%$ от значения. Например, если указано, что "соединения осуществляли подавление PNPLA3 на по меньшей мере приблизительно 70%", подразумевается, что уровни PNPLA3 подавляются на величину в диапазоне от 60% до 80%.

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

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

"Уменьшение интенсивности" относится к улучшению или ослаблению по меньшей мере одного проявления, признака или симптома ассоциированного заболевания,

нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления уменьшение интенсивности включает задержку или замедление прогрессирувания или снижение степени тяжести одного или нескольких проявлений состояния или заболевания. Прогрессирование или степень тяжести проявлений может определяться с помощью субъективных или объективных показателей, которые известны специалистам в данной области.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Химическая модификация" в соединении описывает замещения или изменения в результате химической реакции любой из структурных единиц в соединении по сравнению с исходным состоянием такой структурной единицы. "Модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, независимо имеющий модифицированный сахарный компонент и/или

модифицированное нуклеиновое основание. "Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеиновое основание.

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

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

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

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

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

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

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

"Конъюгированный компонент" означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду посредством конъюгирующего линкера.

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

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

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

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

30

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

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

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

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

"Эффективность" означает способность обеспечивать желаемый эффект.

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

"Гэпмер" означает олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую несколько нуклеозидов, которые способствуют расщеплению под действием РНКазы H, расположенную между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, где нуклеозиды, образующие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида

или нуклеозидов, образующих внешние области. Внутренняя область может называться "гэпом", а внешние области могут называться "флангами".

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

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

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

"Подавление экспрессии или активности" относится к снижению или блокированию
20 экспрессии или активности по сравнению с экспрессией или активностью в необработанном или контрольном образце и не обязательно указывает на полное устранение экспрессии или активности.

"Межнуклеозидная связь" означает группу или связь, которые образуют ковалентную связь между примыкающими друг к другу нуклеозидами в олигонуклеотиде.

"Модифицированная межнуклеозидная связь" означает любую межнуклеозидную связь,
25 отличную от встречающейся в природе фосфатной межнуклеозидной связи. Нефосфатные связи называются в данном документе модифицированными межнуклеозидными связями.

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

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

"Линкерный нуклеозид" означает нуклеозид, который связывает олигонуклеотид с конъюгированным компонентом. Линкерные нуклеозиды расположены в конъюгирующем линкере соединения. Линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидной части соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

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

"Модулирование" относится к изменению или корректировке признака в клетке, ткани, органе или организме. Например, модулирование РНК PNPLA3 может означать
20 увеличение или уменьшение уровня РНК PNPLA3 и/или белка PNPLA3 в клетке, ткани, органе или организме. "Модулятор" осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, оказывающее воздействие на PNPLA3 соединение может представлять собой модулятор, который обеспечивает уменьшение количества РНК PNPLA3 и/или белка PNPLA3 в клетке, ткани, органе или организме.

25 "МОЕ" означает метоксиэтил.

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

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

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

"Небициклический модифицированный сахар" или "небициклический модифицированный сахарный компонент" означает модифицированный сахарный

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

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

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

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

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

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

"Олигонуклеотид" означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-80 связанных нуклеозидов. "Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один сахар, нуклеиновое основание или межнуклеозидная связь являются

модифицированными. "Немодифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, который не содержит какую-либо модификацию сахара, нуклеинового основания или межнуклеозидной связи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Область" определяется как фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, имеющий по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

"Соединение для RNAi" означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2, но не посредством РНКазы H, модулируя нуклеиновую кислоту-мишень и/или белок, кодируемый нуклеиновой

кислотой-мишенью. Соединения для RNAi включают без ограничения двухнитевую siRNA, однонитевую РНК (ssRNA) и microRNA, в том числе миметики microRNA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Сахарный компонент" означает немодифицированный сахарный компонент или модифицированный сахарный компонент. "Немодифицированный сахарный компонент" или "немодифицированный сахар" означает 2'-ОН(Н)-рибозильный компонент, обнаруживаемый в РНК ("немодифицированный сахарный компонент РНК"), или
20 2'-Н(Н)-компонент, обнаруживаемый в ДНК ("немодифицированный сахарный компонент ДНК"). "Модифицированный сахарный компонент" или "модифицированный сахар" означает модифицированный фуранозильный сахарный компонент или имитатор сахара. "Модифицированный фуранозильный сахарный компонент" означает фуранозильный сахар, содержащий отличный от атома водорода заместитель вместо по меньшей мере
25 одного атома водорода или гидроксила немодифицированного сахарного компонента. В определенных вариантах осуществления модифицированный фуранозильный сахарный компонент представляет собой 2'-замещенный сахарный компонент. Такие модифицированные фуранозильные сахарные компоненты включают в себя бициклические сахара и небциклические сахара.

30 "Имитатор сахара" означает модифицированный сахарный компонент, отличный от фуранозильного компонента, который может связывать нуклеиновое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, конъюгированная группа или концевая группа, в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие имитаторы сахаров,

могут быть включены в состав олигонуклеотида в одном или нескольких положениях, и такие олигонуклеотиды способны к гибридизации с комплементарными соединениями или нуклеиновыми кислотами.

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

"PNPLA3" означает любую нуклеиновую кислоту или белок PNPLA3. "Нуклеиновая кислота PNPLA3" означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую PNPLA3. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота PNPLA3
10 включает последовательность ДНК, кодирующую PNPLA3, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей PNPLA3 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую PNPLA3. "mRNA PNPLA3" означает mRNA, кодирующую белок PNPLA3. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре.

15 "Специфический ингибитор PNPLA3" относится к любому средству, способному к специфическому подавлению экспрессии или активности РНК PNPLA3 и/или белка PNPLA3 на молекулярном уровне. Например, специфические ингибиторы PNPLA3 включают нуклеиновые кислоты (в том числе антисмысловые соединения), пептиды, антитела, малые молекулы и другие средства, способные к подавлению экспрессии РНК
20 PNPLA3 и/или белка PNPLA3.

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

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

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

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

"Сегмент-мишень" означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой
30 кислоты-мишени, на которую нацеливается соединение. "5'-концевой сайт-мишень" относится к самому крайнему 5'-концевому нуклеотиду сегмента-мишени. "3'-концевой сайт-мишень" относится к самому крайнему 3'-концевому нуклеотиду сегмента-мишени.

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

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

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

Определенные варианты осуществления

В определенных вариантах осуществления предусмотрены способы, соединения и композиции для подавления экспрессии PNPLA3 (PNPLA3).

В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту PNPLA3. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота PNPLA3 имеет последовательность, приведенную в RefSeq или GENBANK под номером доступа NM_025225.2 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 1); NC_000022.11 с усечением нуклеотидов от 43921001 до 43954500 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 2); AK123806.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 3); BQ686328.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 4); BF762711.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 5); DA290491.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 6); и последовательности, перечисленные под SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

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

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

последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой бессмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусматривается соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой бессмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов и в пределах нуклеотидных оснований 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620, 13697-13733, 20553-20676, 20664-20824, 20553-20824 и 25844-25912 являющийся комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2, где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой бессмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двухнитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединения нацеливаются на нуклеотиды 5567-5620 нуклеиновой кислоты PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения нацеливаются на участок в пределах нуклеотидов 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620 нуклеиновой кислоты PNPLA3, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединения содержат фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеотидов 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620 нуклеиновой кислоты

PNPLA3, имеющей последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды.

5 В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных
10 нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899. В определенных вариантах
15 осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и
20 899.

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на PNPLA3, представляют собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 или 975612. Из более чем 2384 соединений, которые были подвергнуты скринингу, как описано в разделе Примеры ниже, ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617,
25 975735, 975736 и 975612 оказались наилучшими лидерными соединениями.

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

30 В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу. В определенных

вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, такой как содержащий группу 4'-СН(СН₃)-О-2', группу 4'-СН₂-О-2' или группу 4'-(СН₂)₂-О-2'.

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

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

10 В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

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

15 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30 связанных нуклеозидов, при этом он имеет последовательность нуклеиновых оснований, предусматривающую последовательность, приведенную под любым из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, при этом он имеет последовательность нуклеиновых оснований, предусматривающую последовательность, приведенную под любым из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов, при этом он имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности, приведенной под любым из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 12-30 связанных нуклеиновых оснований, при этом он имеет последовательность нуклеиновых оснований,

предусматривающую последовательность, приведенную под любым из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

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

и

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

15 В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и состоит из последовательности под SEQ ID NO: 1089, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

20 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида и конъюгированной группы, где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и состоит из последовательности под SEQ ID NO: 1089, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

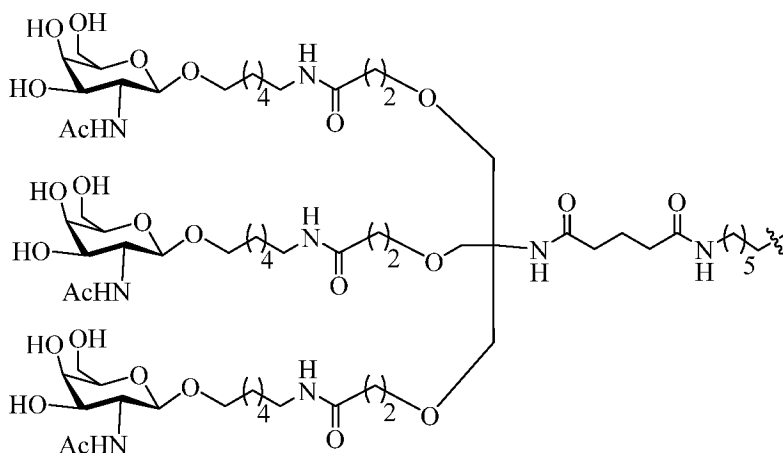
гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

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

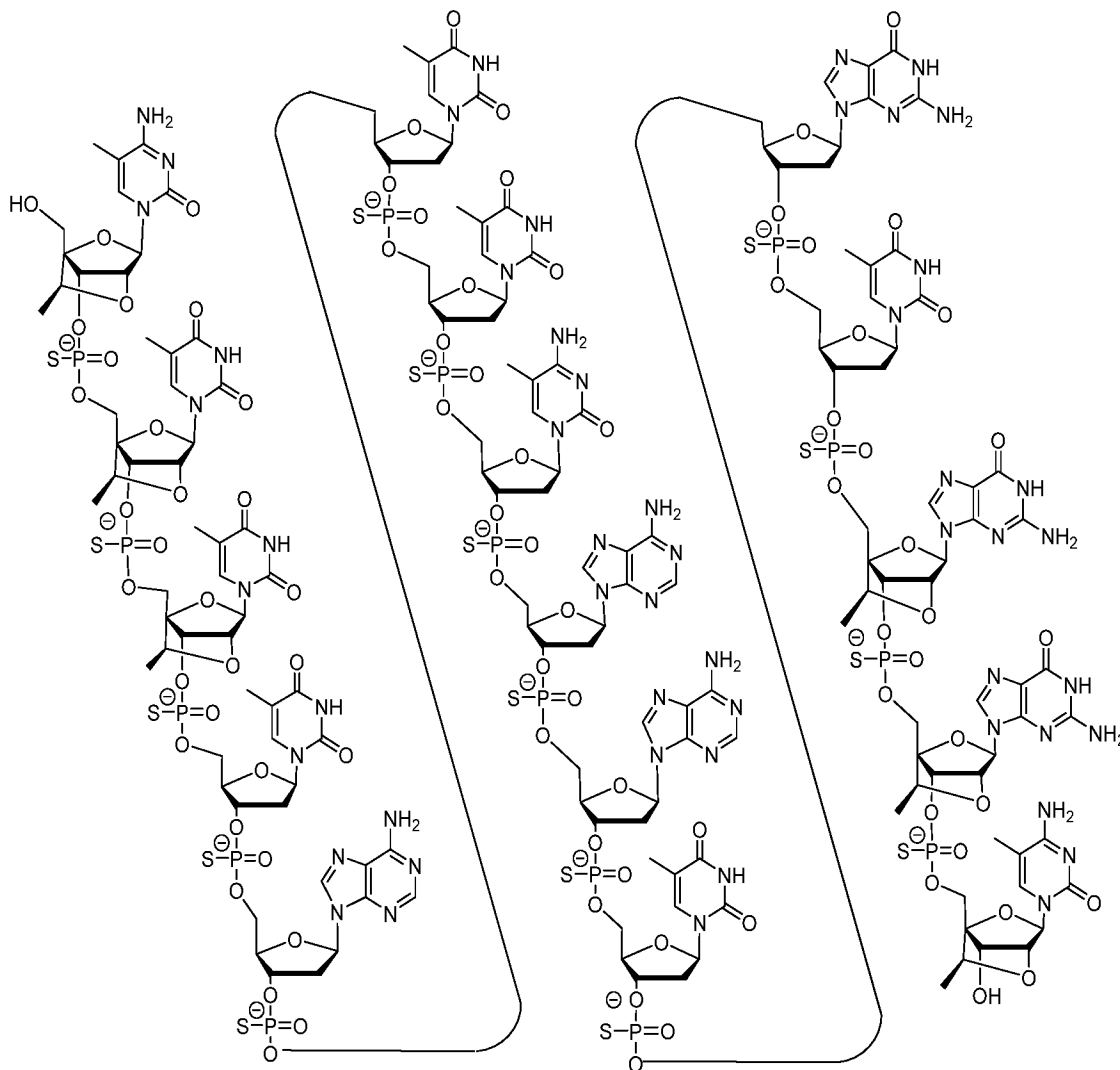
и

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

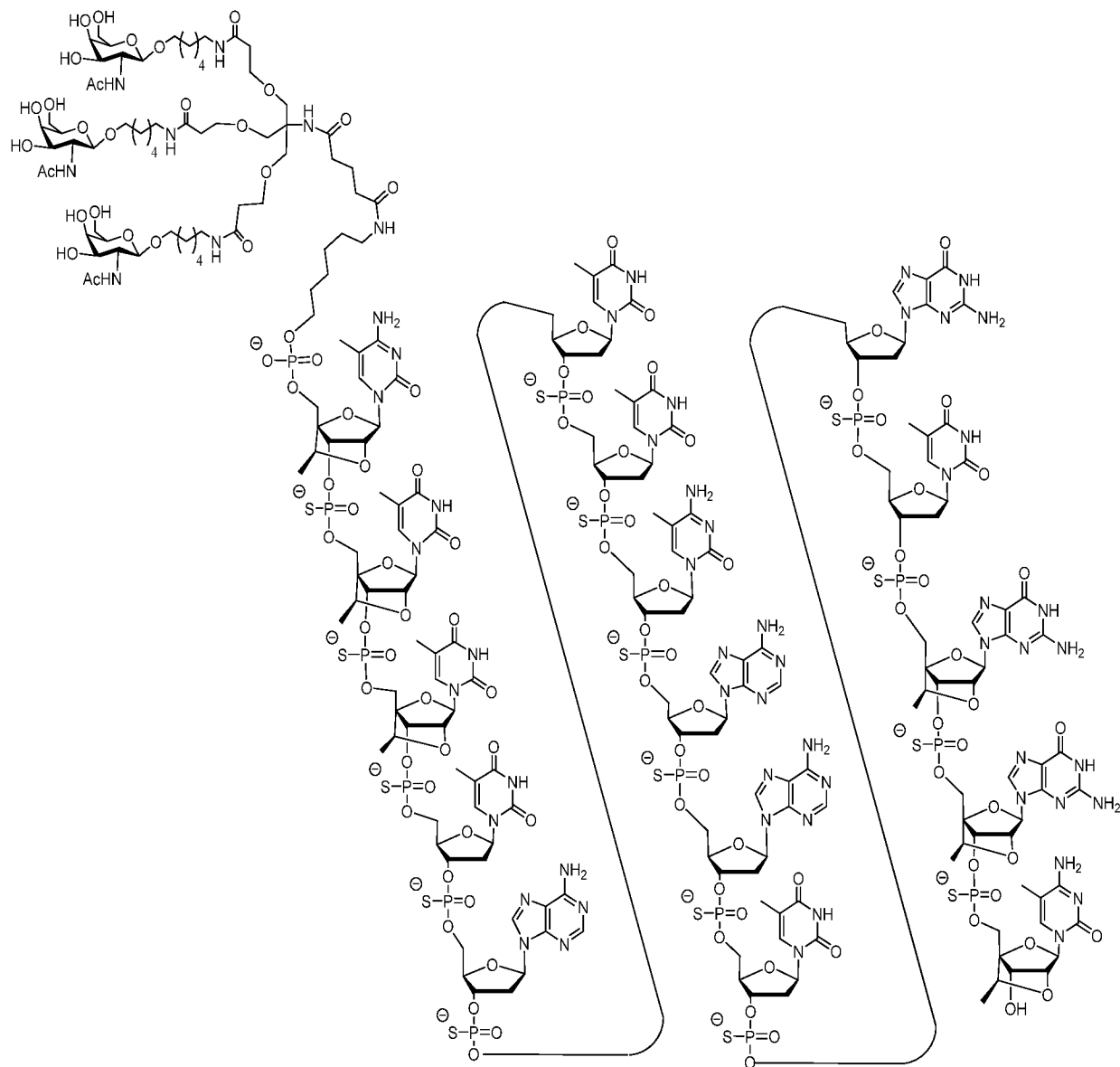
при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом
5 и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового
сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь представляет собой
фосфотиоатную связь; при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин; и
при этом конъюгированная группа расположена на 5'-конце модифицированного
олигонуклеотида и представляет собой:



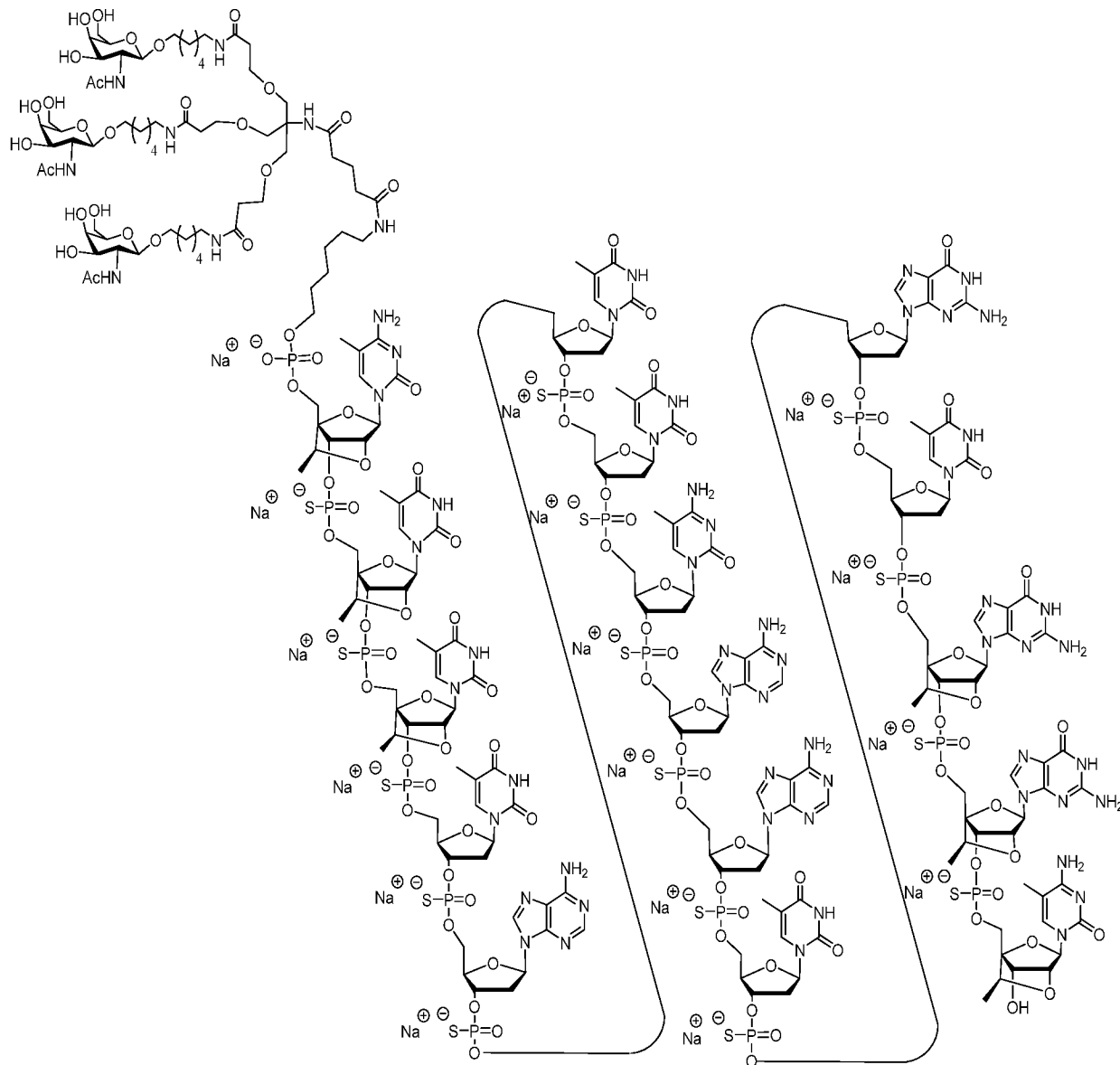
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 916333 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2173):



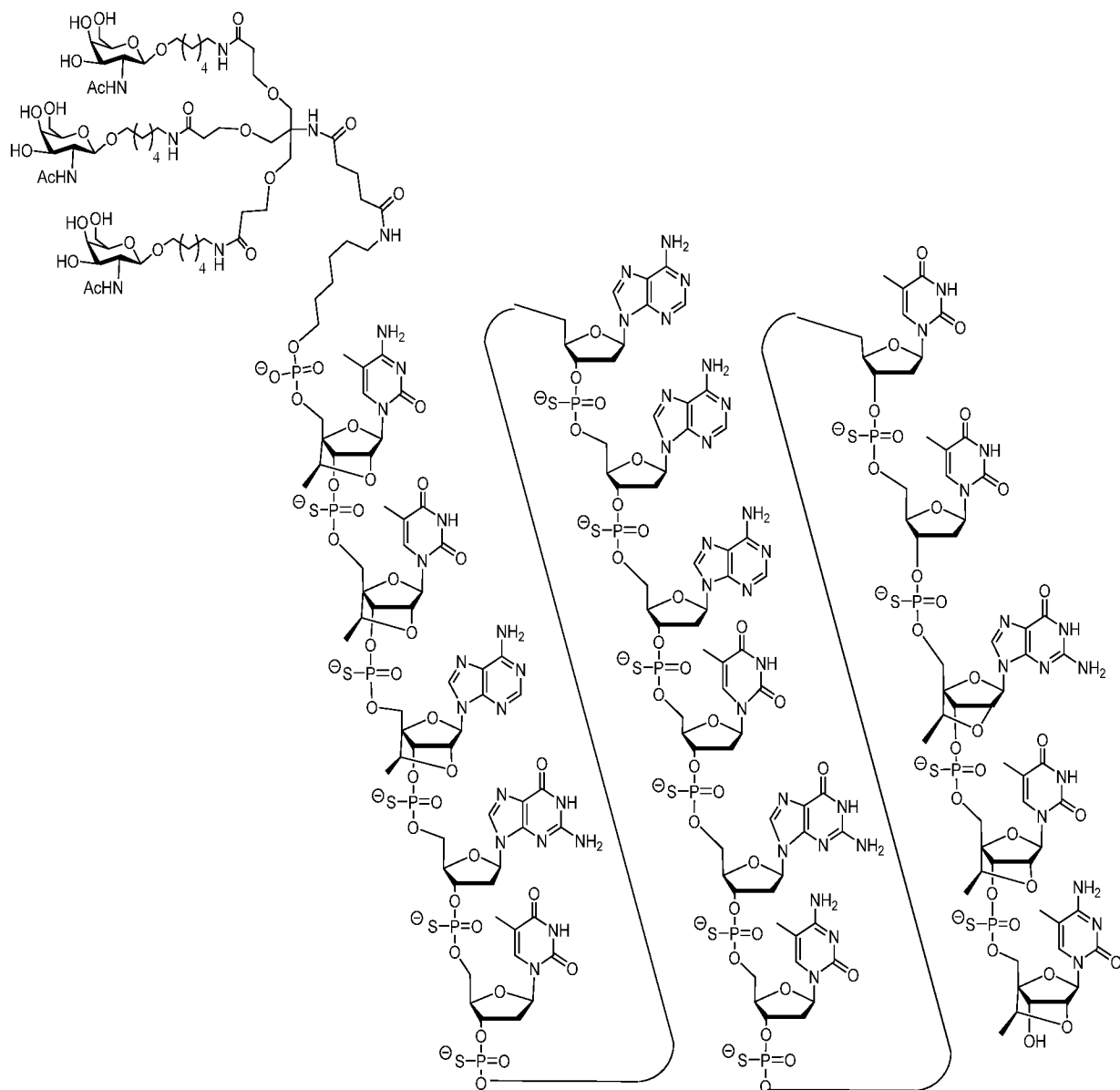
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975616 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2174):



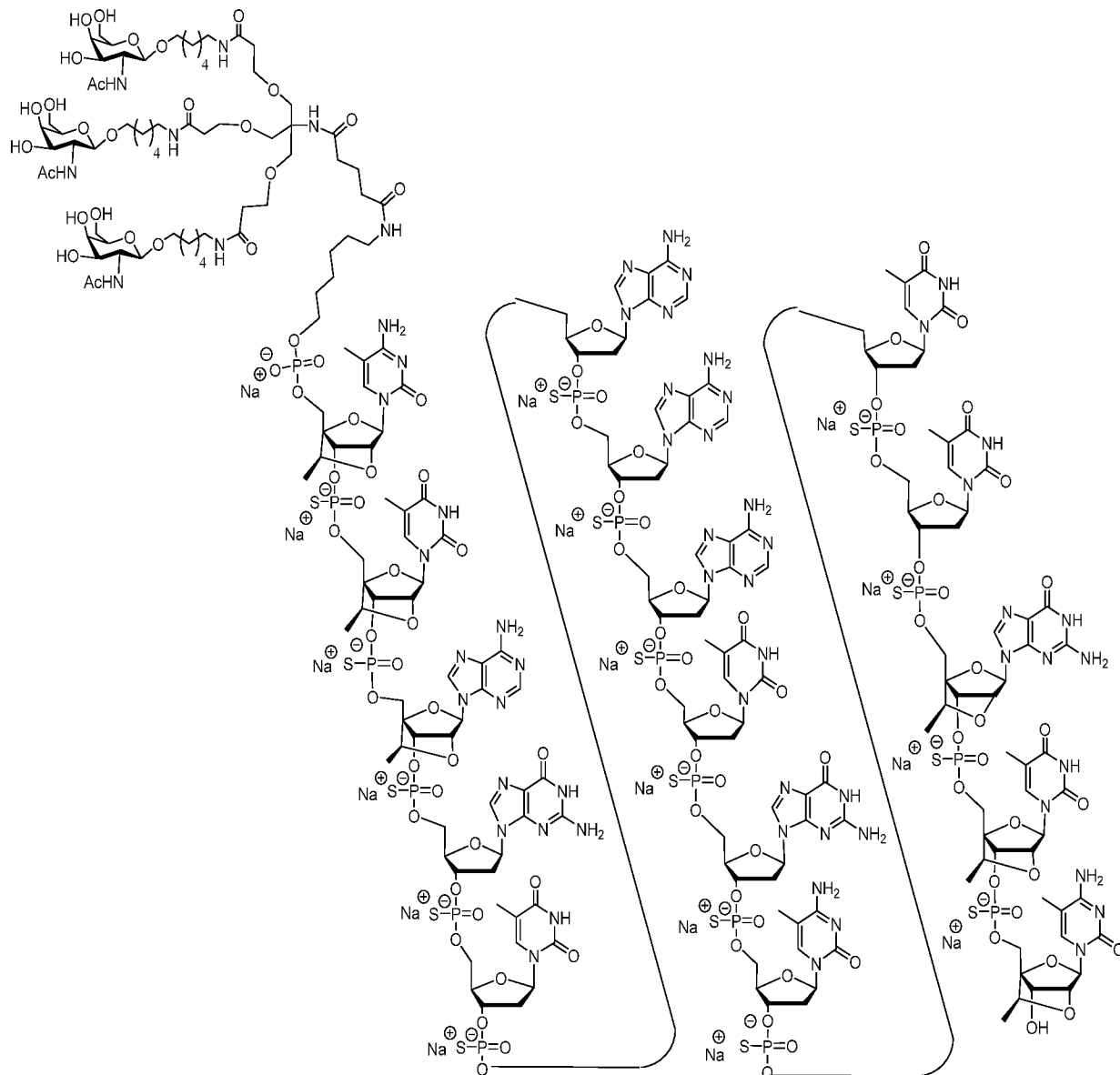
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 975616 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2174):



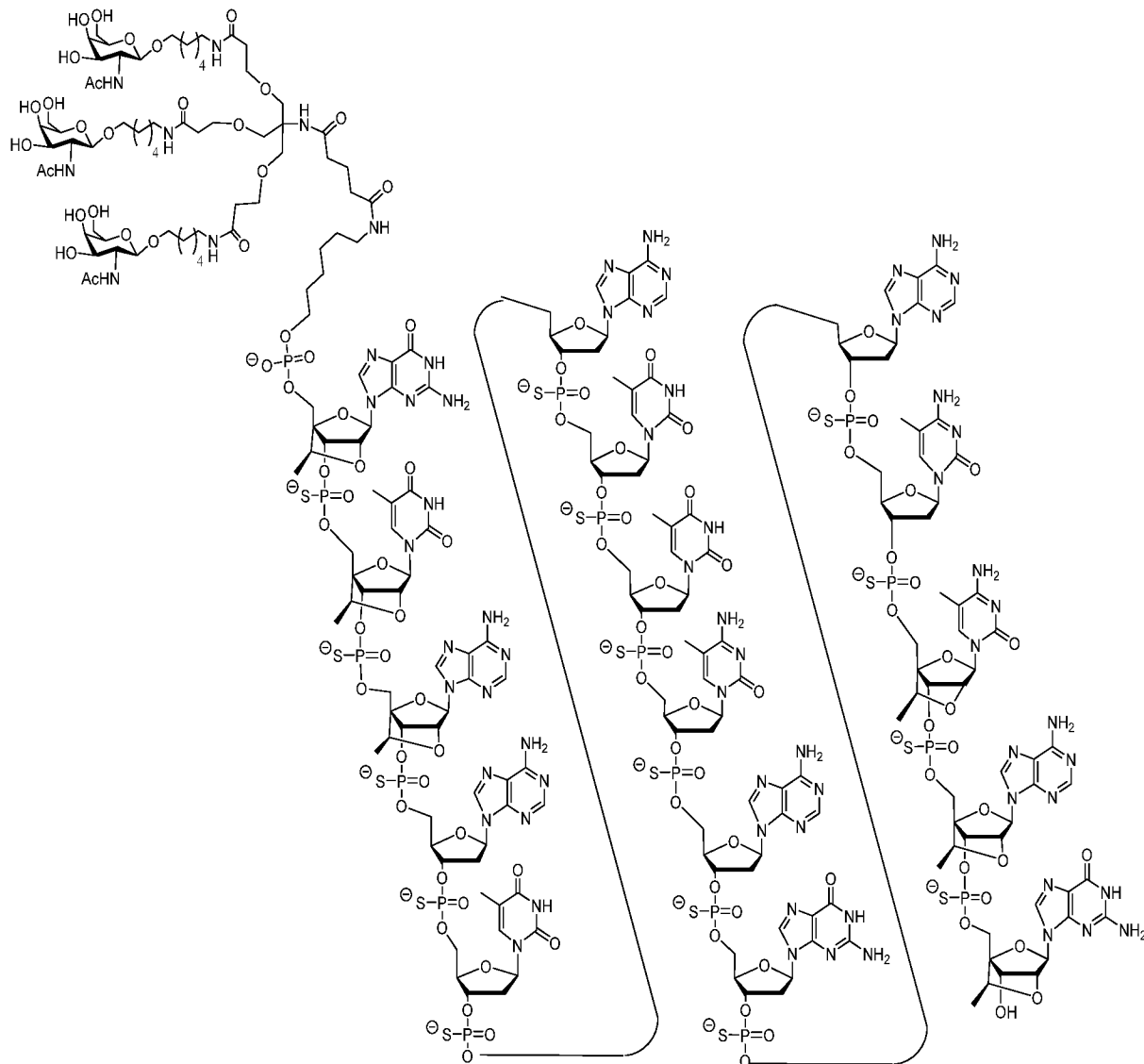
5 В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975613 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2176):



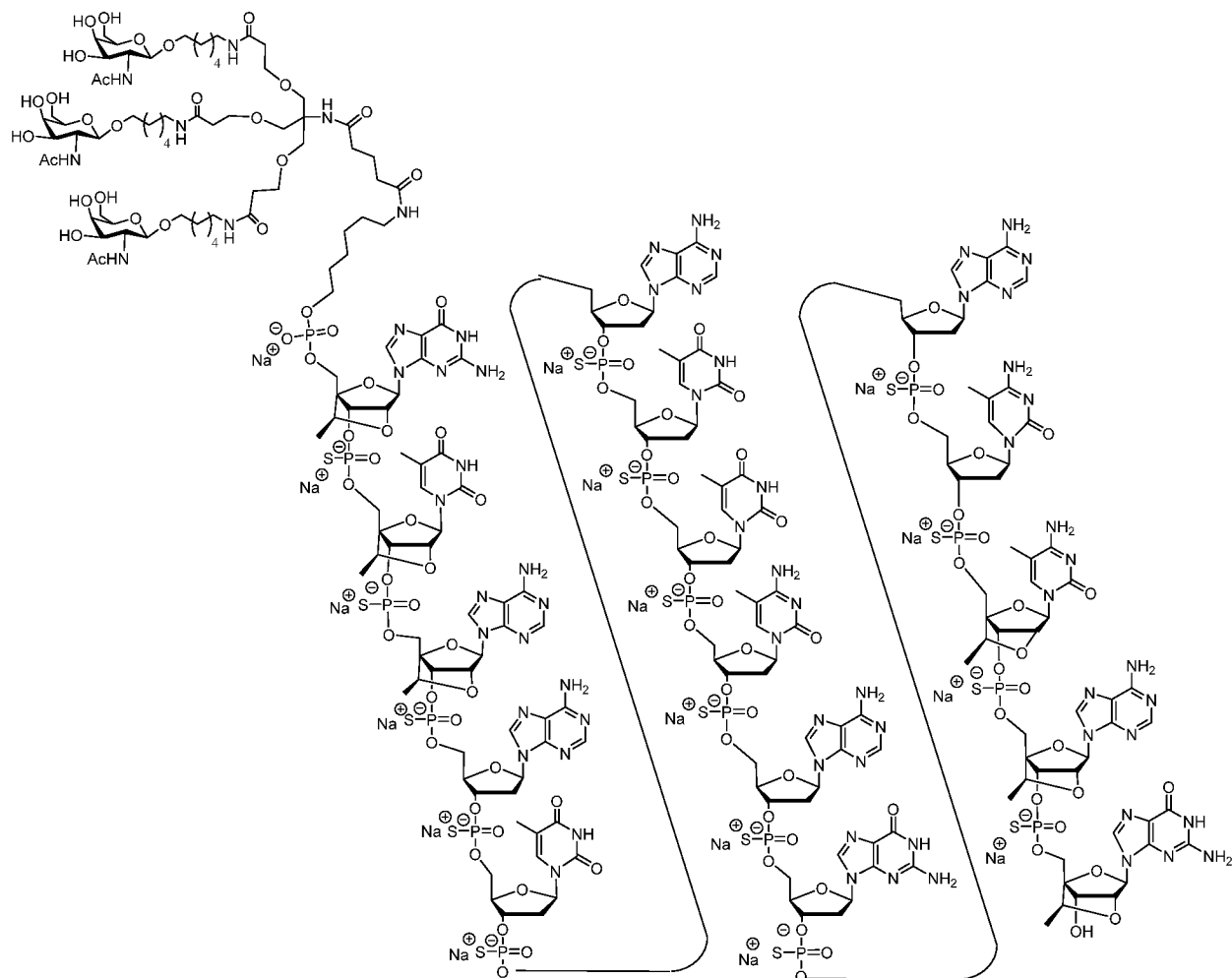
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 975613 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2176):



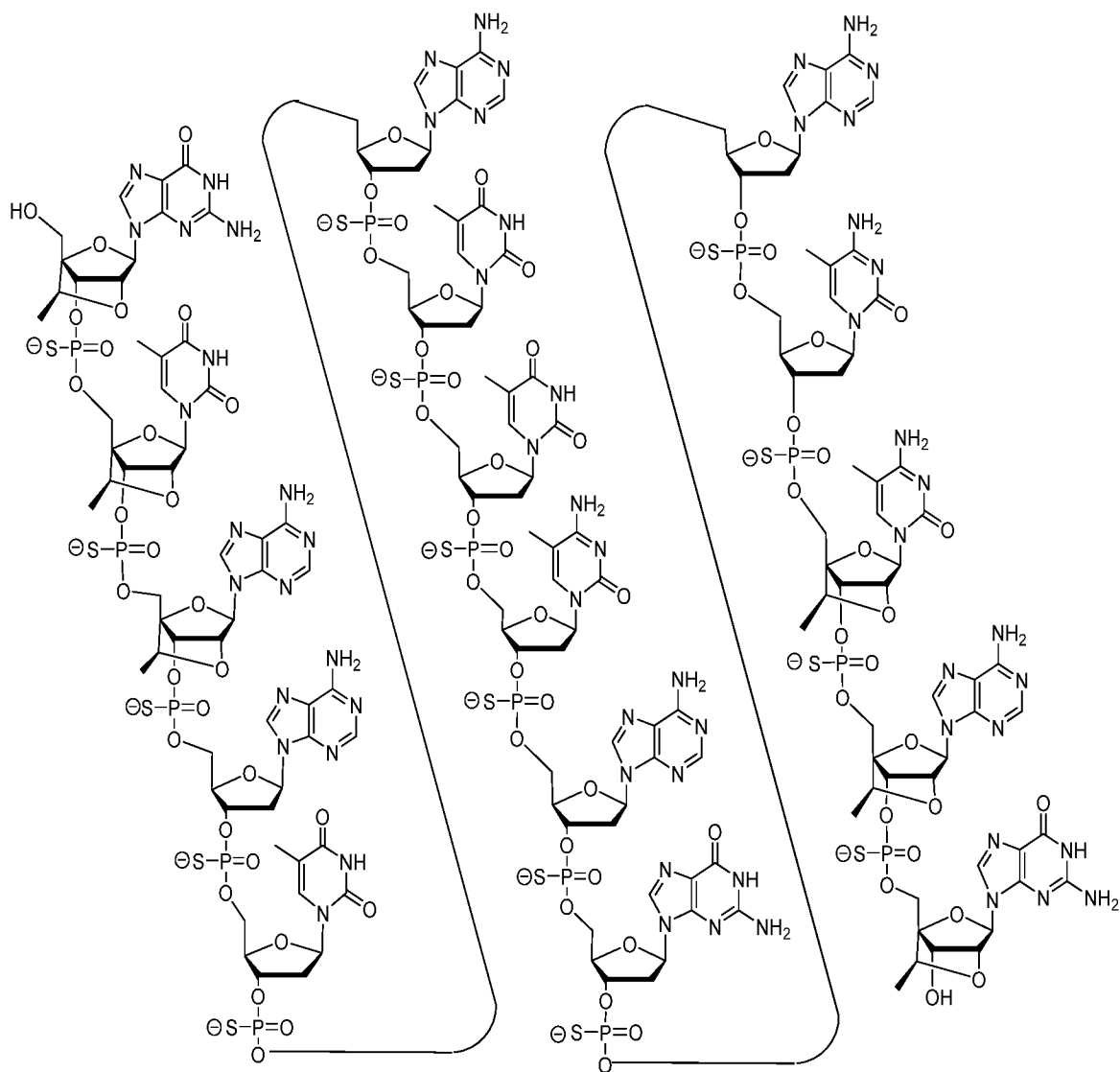
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975612 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2178):



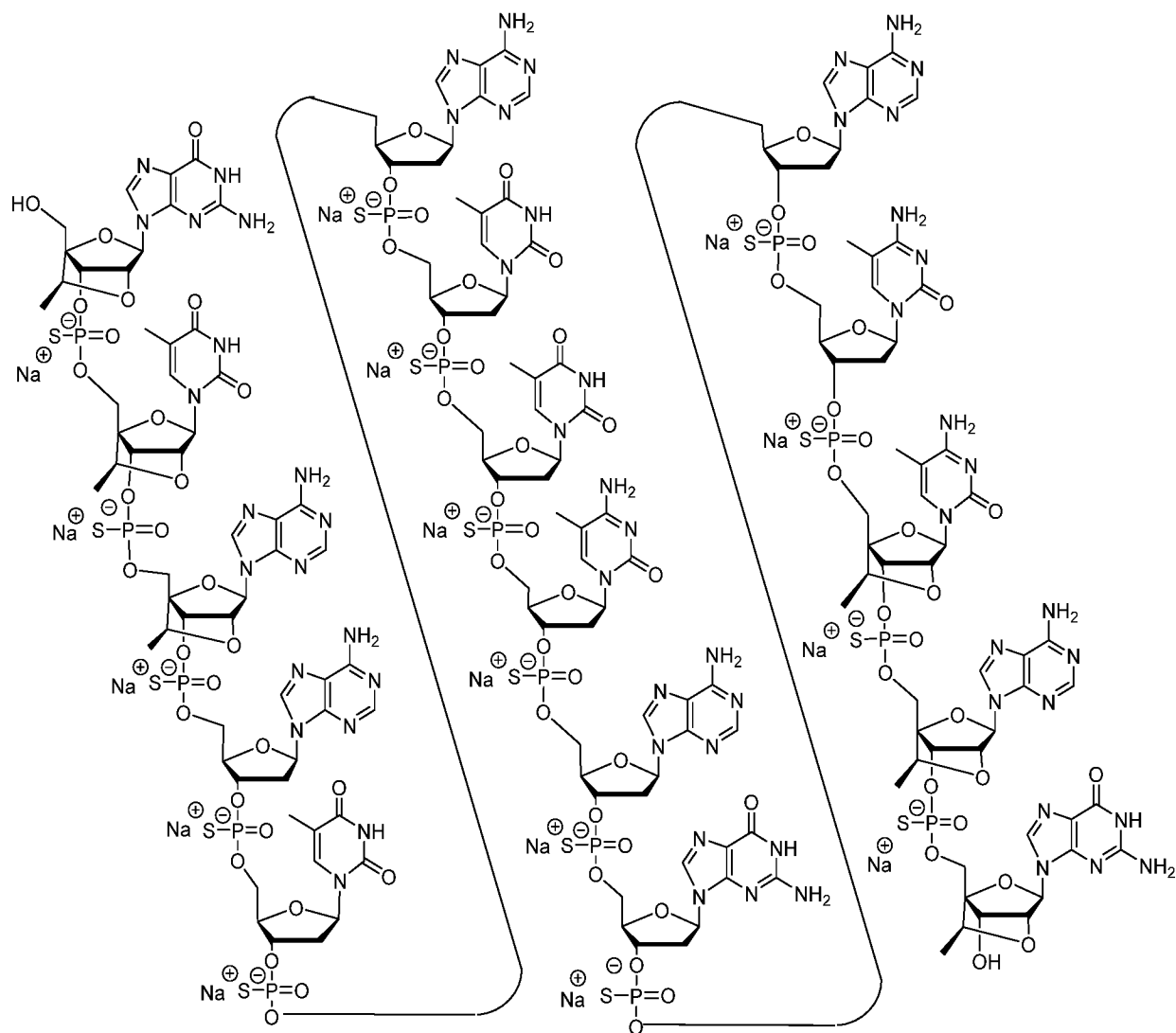
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 975612 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2178):



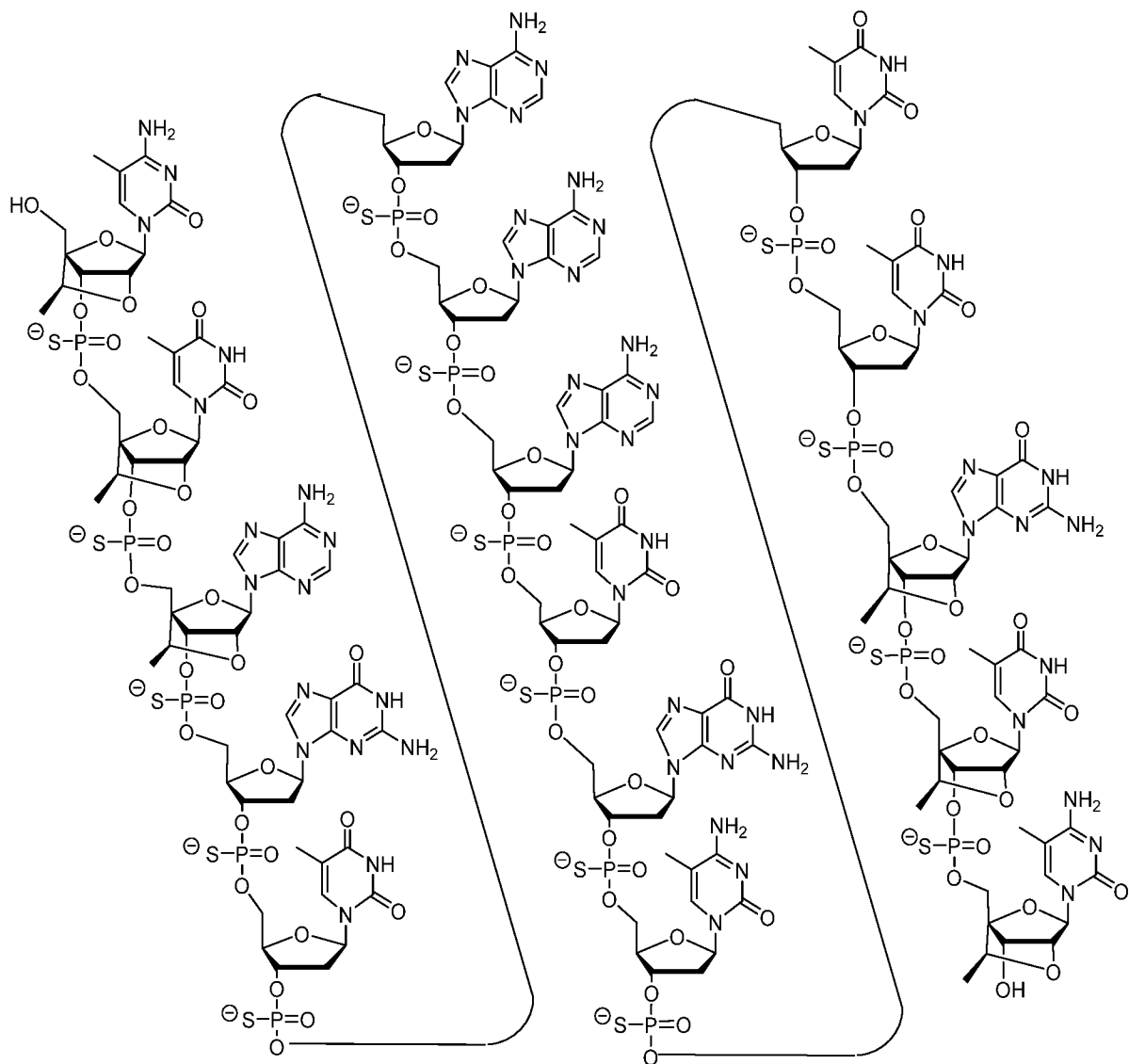
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 916789 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2177):



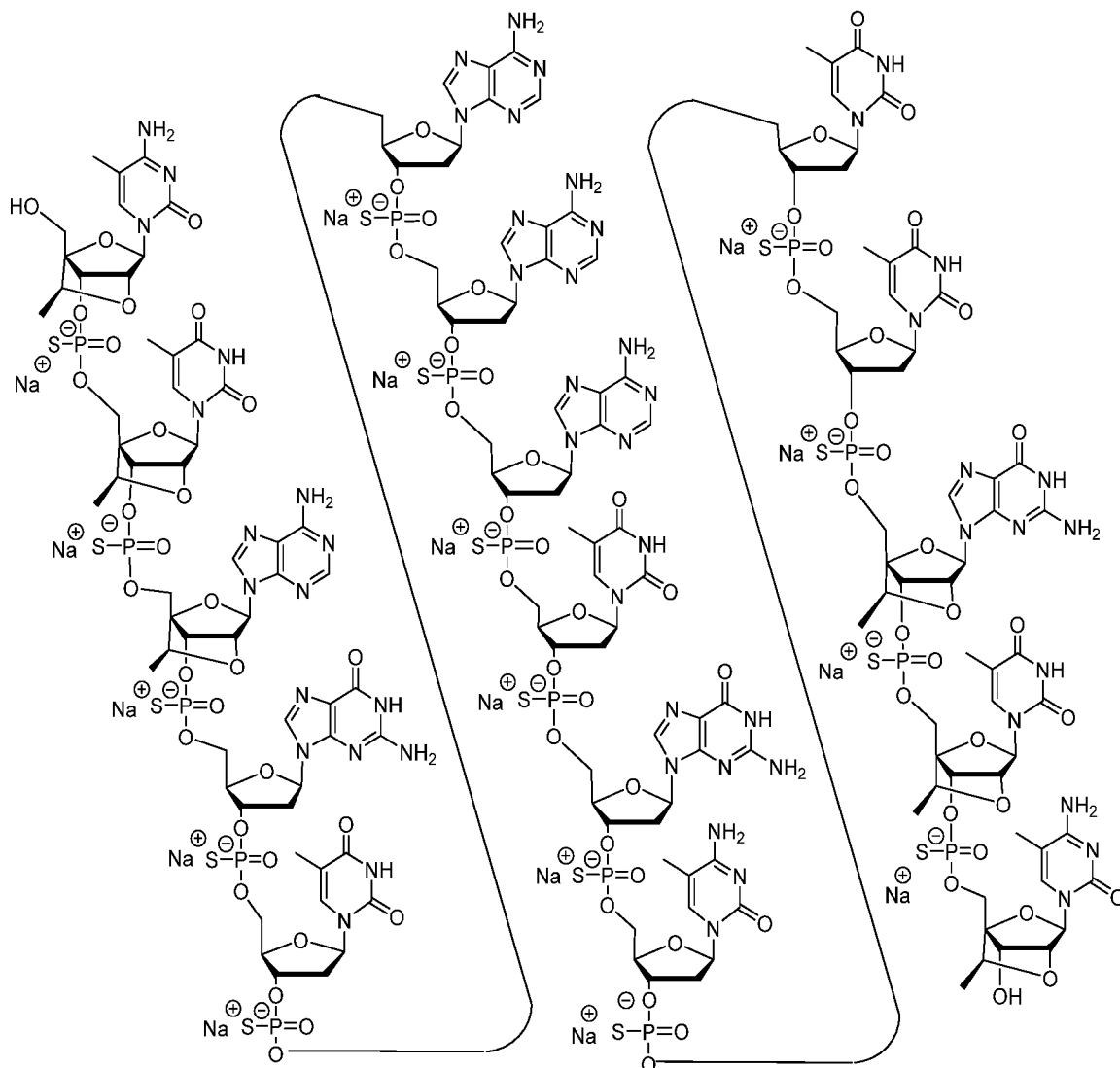
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 916789 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2177):



В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 916602 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2175):



В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 916602 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2175):



В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение или олигонуклеотид могут быть на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте, кодирующей PNPLA3.

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

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может иметь длину 8-80, 10-30, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30,

17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид или состоит из него.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, описанный в данном документе, и конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит по меньшей мере один N-ацетилгалактозамин (GalNAc), по меньшей мере два N-ацетилгалактозамина (GalNAc) или по меньшей мере три N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

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

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, являются активными в силу того, что они характеризуются по меньшей мере одной из IC_{50} *in vitro*, составляющей менее 2 мкМ, менее 1,5 мкМ, менее 1 мкМ, менее 0,9 мкМ, менее 0,8 мкМ, менее 0,7 мкМ, менее 0,6 мкМ, менее 0,5 мкМ, менее 0,4 мкМ, менее 0,3 мкМ, менее 0,2 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,05 мкМ, менее 0,04 мкМ, менее 0,03 мкМ, менее 0,02 мкМ или менее 0,01 мкМ.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описываемые в данном документе, хорошо переносятся, что показано с помощью того, что они характеризуются по меньшей мере одним из значений повышения уровня аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартаттрансаминазы (AST), составляющим не более чем в 4 раза, в 3 раза или в 2 раза, по сравнению с контрольными животными или повышением массы печени, селезенки или почки, составляющим не более чем на 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2%, по сравнению с контрольными животными. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, хорошо переносятся, что демонстрируется отсутствием повышения уровней ALT или AST по сравнению с контрольными животными. В определенных вариантах осуществления

соединения или композиции, описанные в данном документе, хорошо переносятся, что демонстрируется отсутствием повышения массы печени, селезенки или почки по сравнению с контрольными животными.

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

Некоторые показания

Определенные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, относятся к способам подавления экспрессии PNPLA3, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения выраженности заболевания, ассоциированного с PNPLA3, у индивидуума путем введения соединения, которое нацеливается на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой специфический ингибитор PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение, олигомерное соединение или олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3.

Примеры заболеваний, ассоциированных с PNPLA3, поддающихся лечению, предупреждению и/или уменьшению их выраженности с помощью способов,

предусмотренных в данном документе, включают заболевание печени, NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. Определенные соединения, представленные в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые обеспечивают снижение повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у животного.

10 В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения выраженности заболевания, ассоциированного с PNPLA3, у индивидуума включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение выраженности заболевания. В определенных вариантах осуществления индивидуум 15 идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с PNPLA3, или подверженный риску его развития. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. 20 В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из 25 SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 и 899. В определенных вариантах 30

5 осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899 В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введения соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых у животного.

10 В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения выраженности повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у животного включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение выраженности повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из

SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введения соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени, профилактики или предупреждение таковых. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с PNPLA3, или подверженный риску его развития.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии PNPLA3 у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с PNPLA3, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, за счет чего осуществляется подавление экспрессии PNPLA3 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления введения соединения обеспечивает подавление экспрессии PNPLA3 в печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, воспаление печени, рубцевание печени или цирроз, печеночная недостаточность, увеличение печени, повышенные уровни

трансаминаз или накопление жира в печени или, он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии PNPLA3 в клетке включает приведение клетки в контакт с соединением, содержащим специфический ингибитор PNPLA3, за счет чего осуществляется подавление экспрессии PNPLA3 в клетке.

В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой гепатоцит. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени индивидуума, у которого имеется повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, воспаление печени, рубцевание печени или цирроз, печеночная недостаточность, увеличение печени, повышенные уровни трансаминаз или накопление жира в печени или который подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В определенных вариантах осуществления способ снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней

трансаминаз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с PNPLA3, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, за счет чего осуществляется снижение или подавление повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть одонитевым или двухнитевым. В

любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой бессмысленное соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления индивидуум идентифицирован как имеющий заболевание, ассоциированное с PNPLA3, или подверженный риску его развития.

Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфический ингибитор PNPLA3, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с PNPLA3. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит бессмысленное соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления

соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально.

5 Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфический ингибитор PNPLA3, для применения для снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется NAFLD, 10 стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит или который подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на 15 PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из 20 последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение 25 содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 30 899. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION 975616, 994284, 975605,

994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

5 Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, для изготовления или получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с PNPLA3. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, для получения лекарственного
10 препарата, предназначенного для лечения заболевания, ассоциированного с PNPLA3. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит
15 (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный
20 олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и
25 который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов,
30 который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий

последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, для изготовления или получения лекарственного препарата для снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание печени, ассоциированное с PNPLA3, или который подвержен риску его развития. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор PNPLA3, для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с PNPLA3. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид,

имеющий длину 12-30 связанных нуклеозидов, и который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных нуклеозидов, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, или 975612. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двухнитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединения может быть нацеленным на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, например модифицированного олигонуклеотида длиной 8-80 связанных нуклеозидов, длиной 10-30 связанных нуклеозидов, длиной 12-30 связанных нуклеозидов или длиной 20 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, приведенных под SEQ ID NO: 1-10. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-O-метоксиэтил-модифицированный сахар, а модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов, где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 12-30, 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20, или 16, или 20 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, приведенных под SEQ ID NO: 1-10.

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, имеющего длину 16-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 17-2169, где модифицированный олигонуклеотид содержит

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

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

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

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

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных нуклеозидов, или состоит из него, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, приведенную под любым из SEQ ID NOs: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830, и 899, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

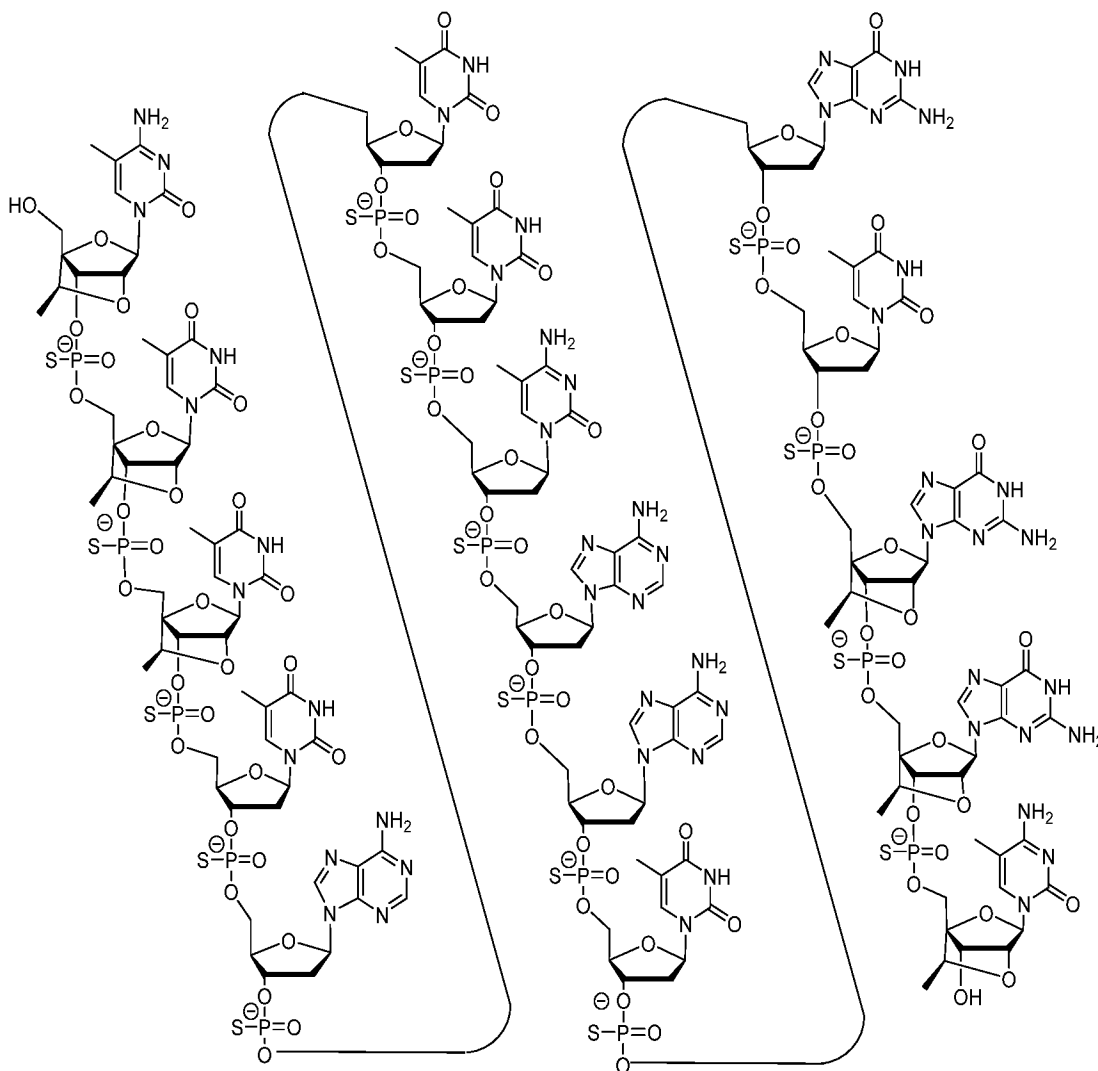
5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и
5 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового
сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь представляет собой
фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В
определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину
16-30 связанных нуклеозидов.

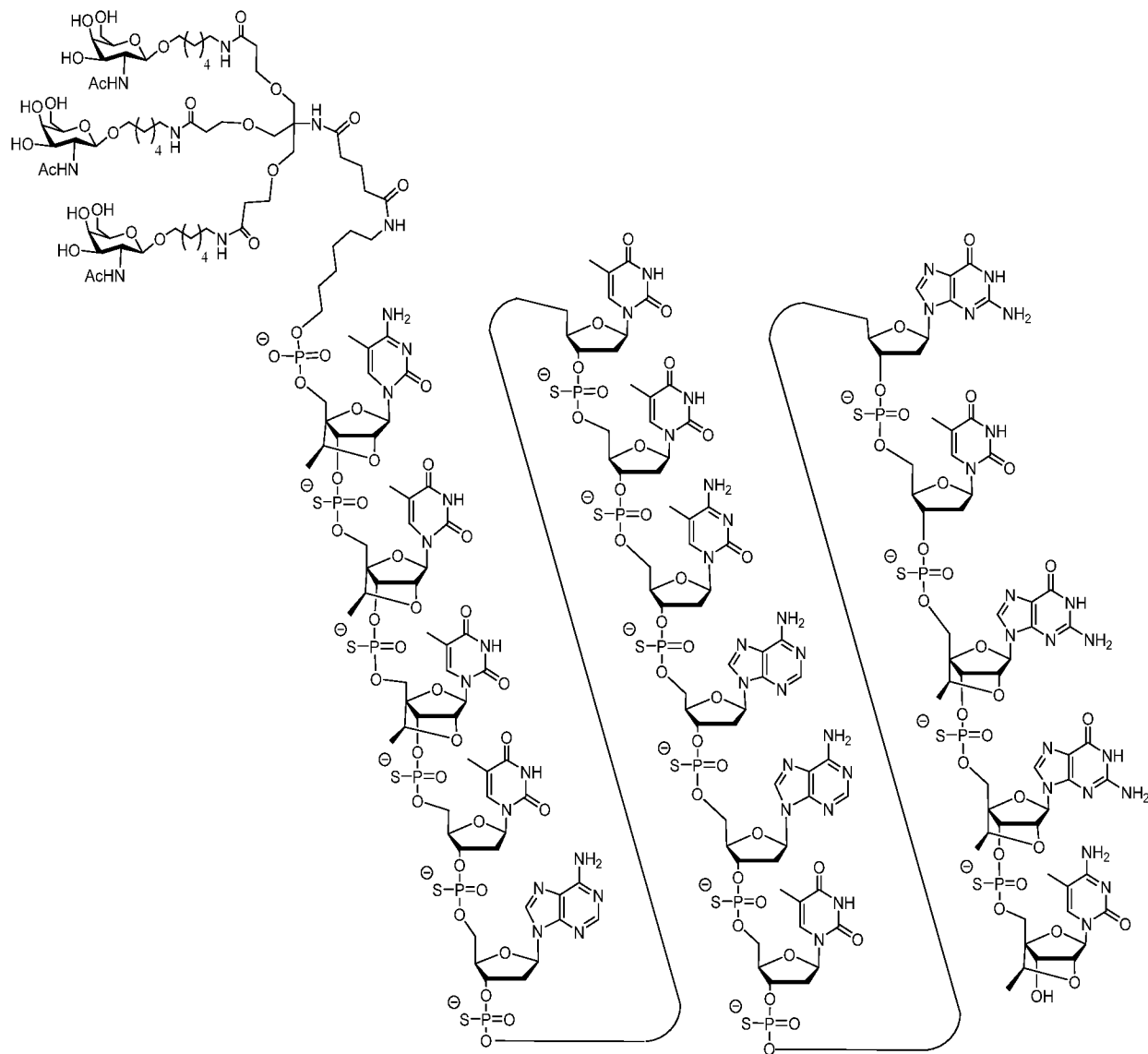
10 В определенных вариантах осуществления соединения содержит ION 916333 или
его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ
ID NO: 2173):



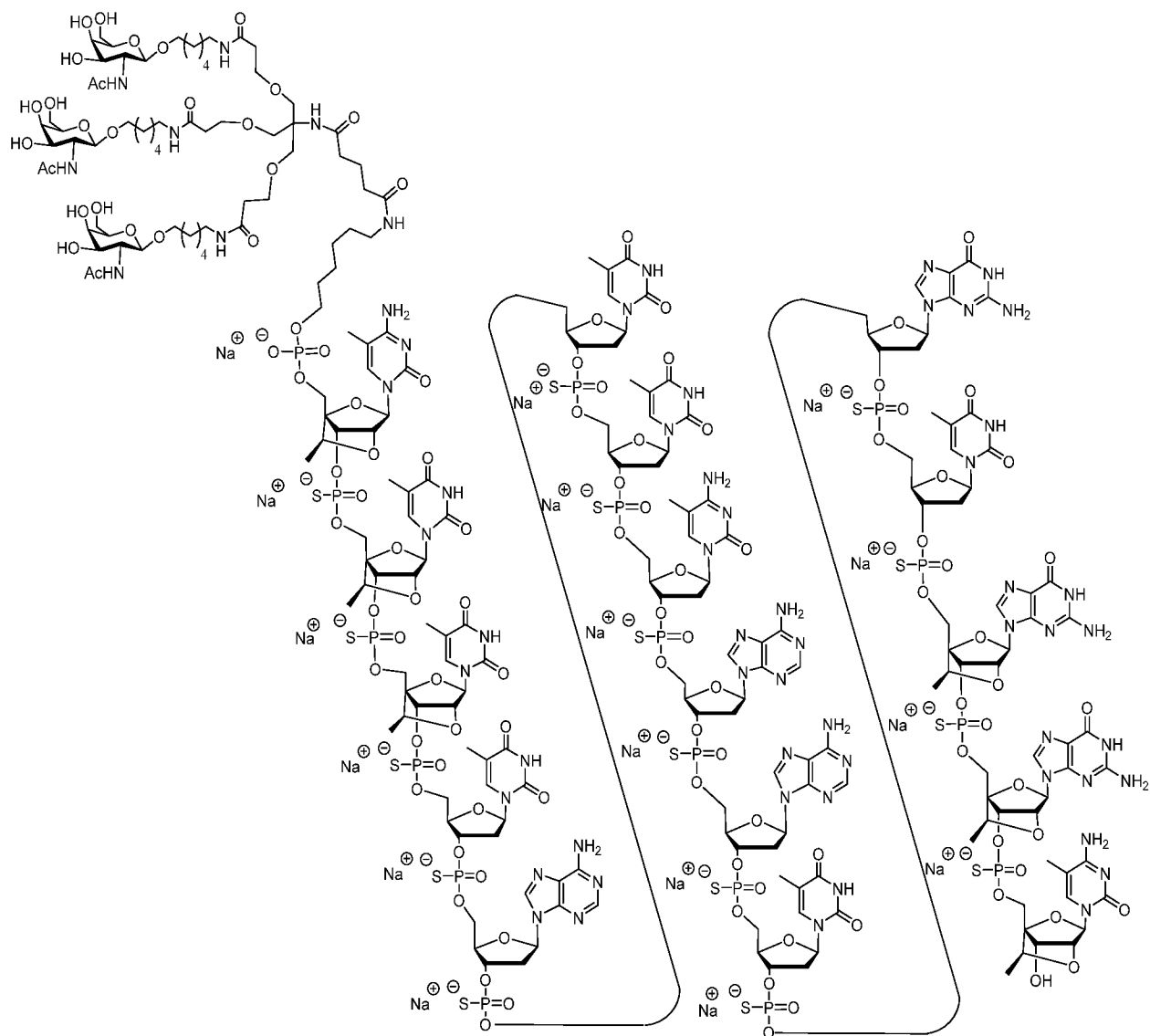
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

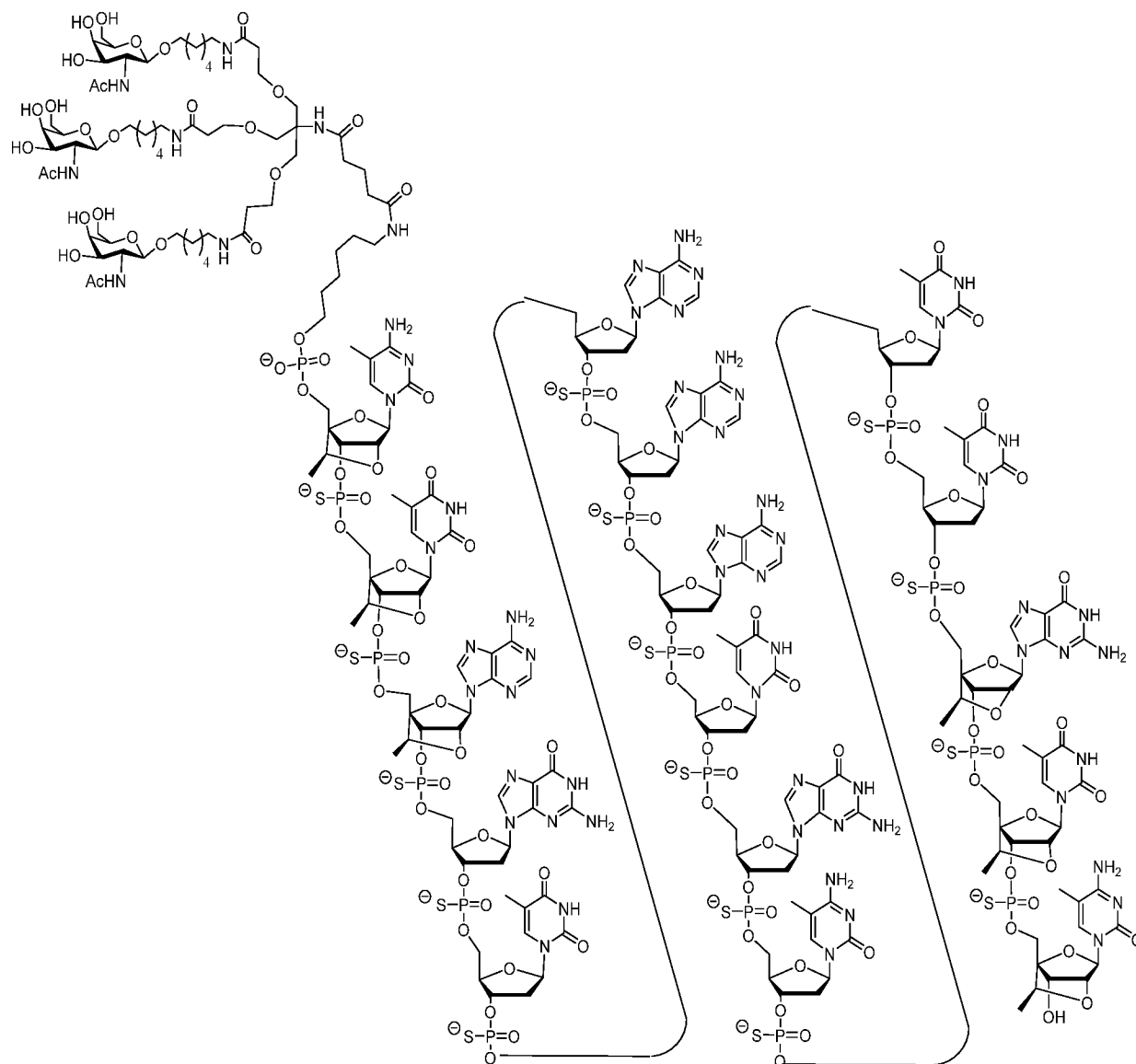
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975616 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2174):



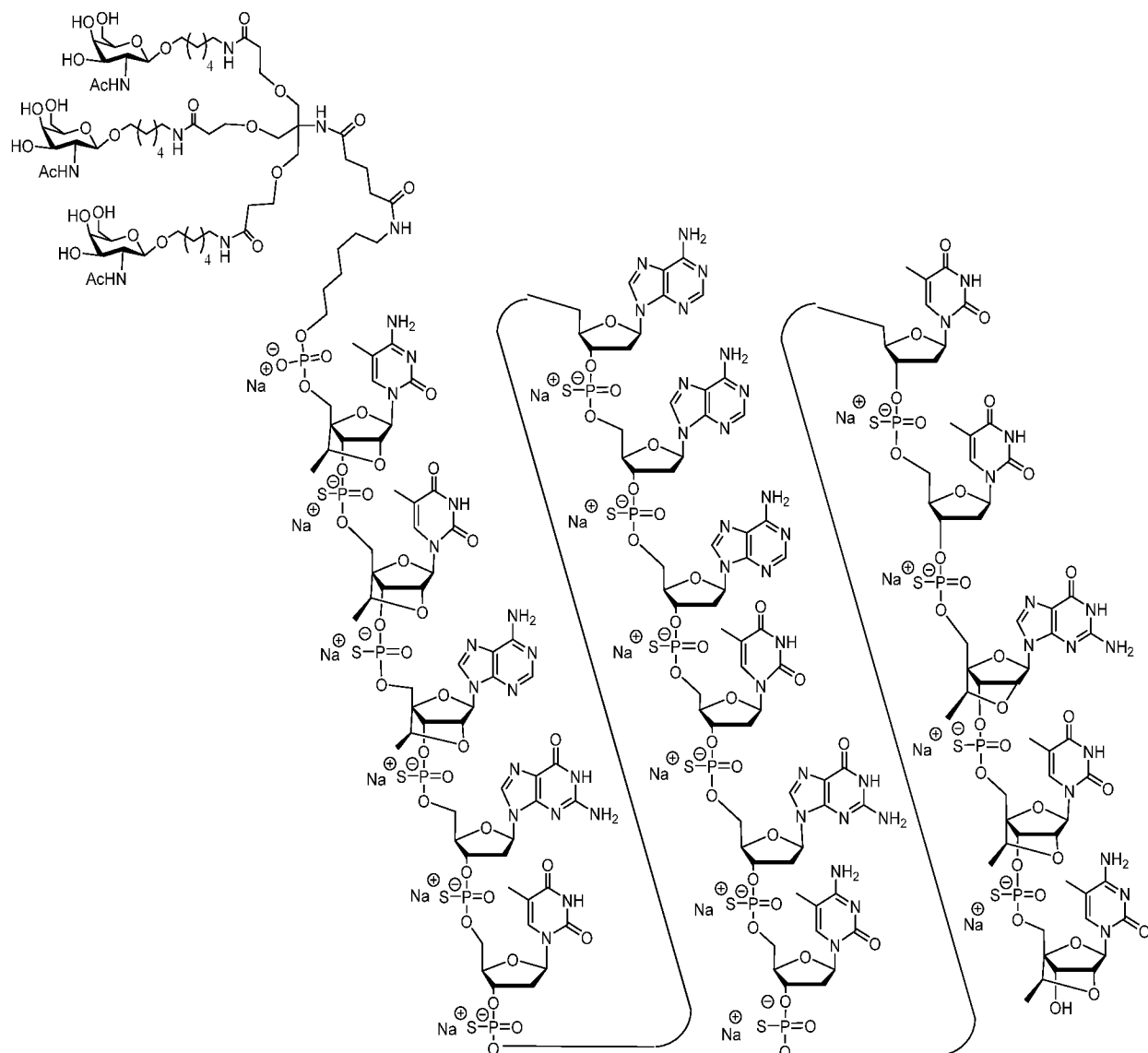
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 975616 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2174):



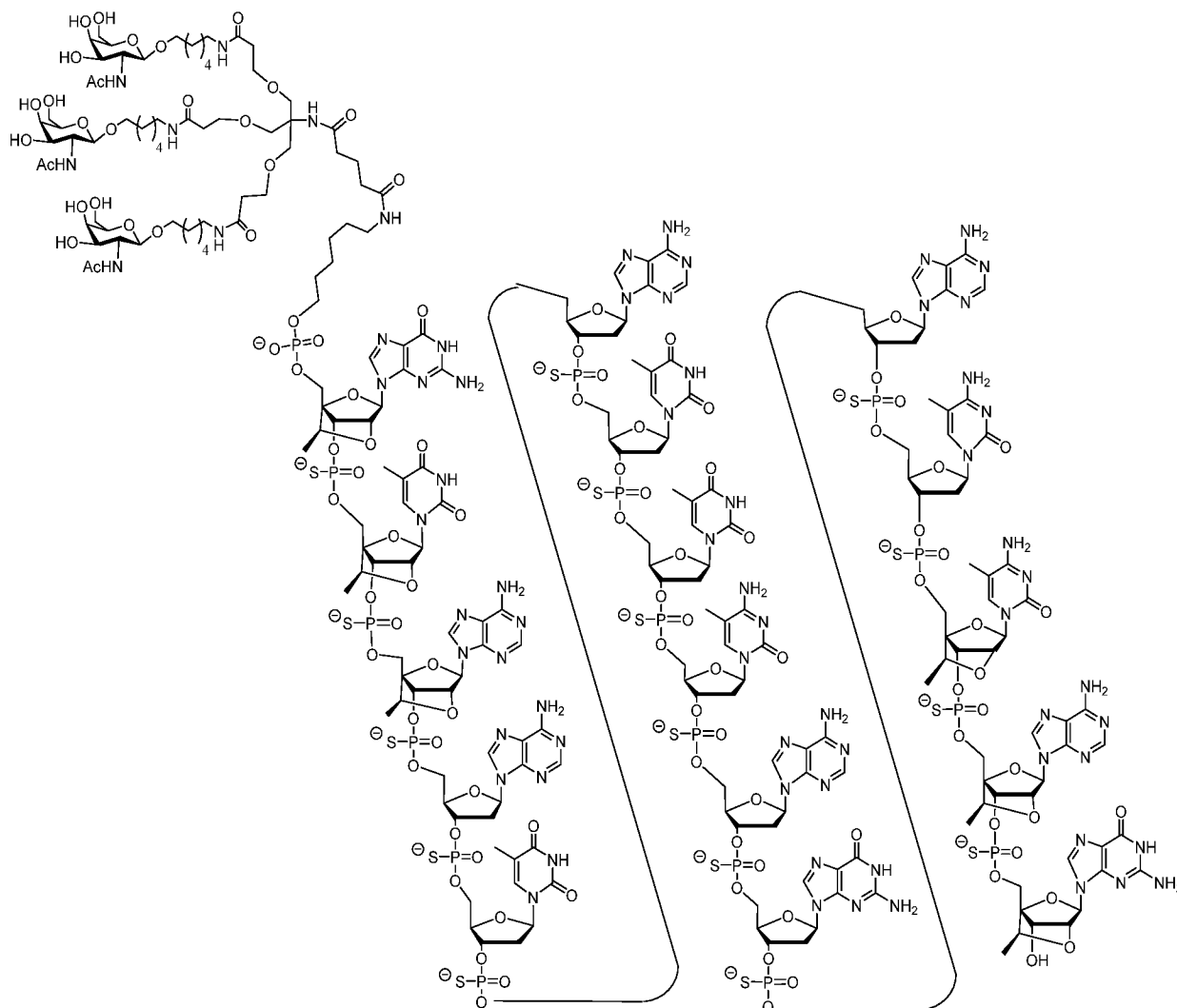
5 В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975613 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2176):



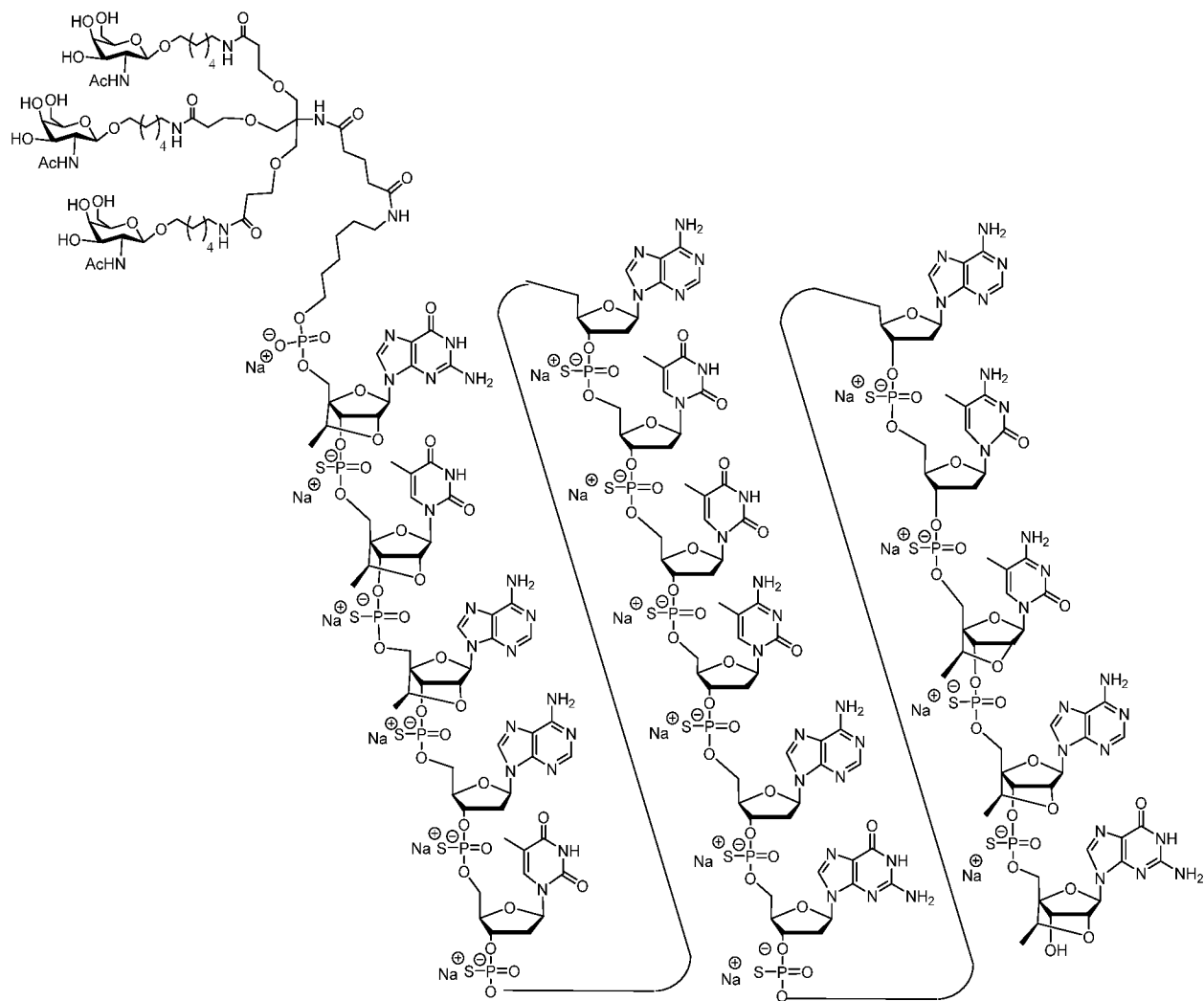
В определенных вариантах осуществления соединения содержит натриевую соль 975613 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2176):



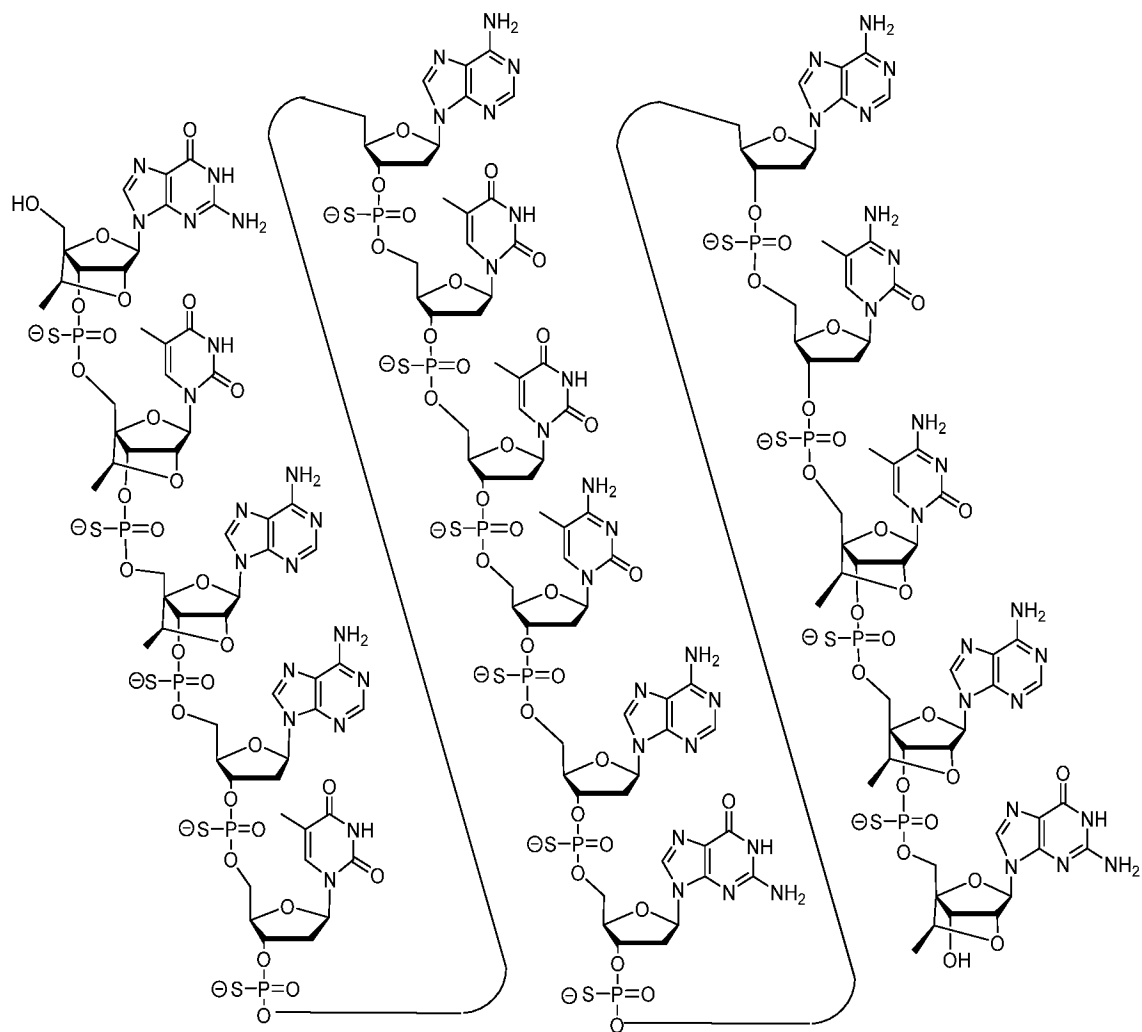
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 975612 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2178):



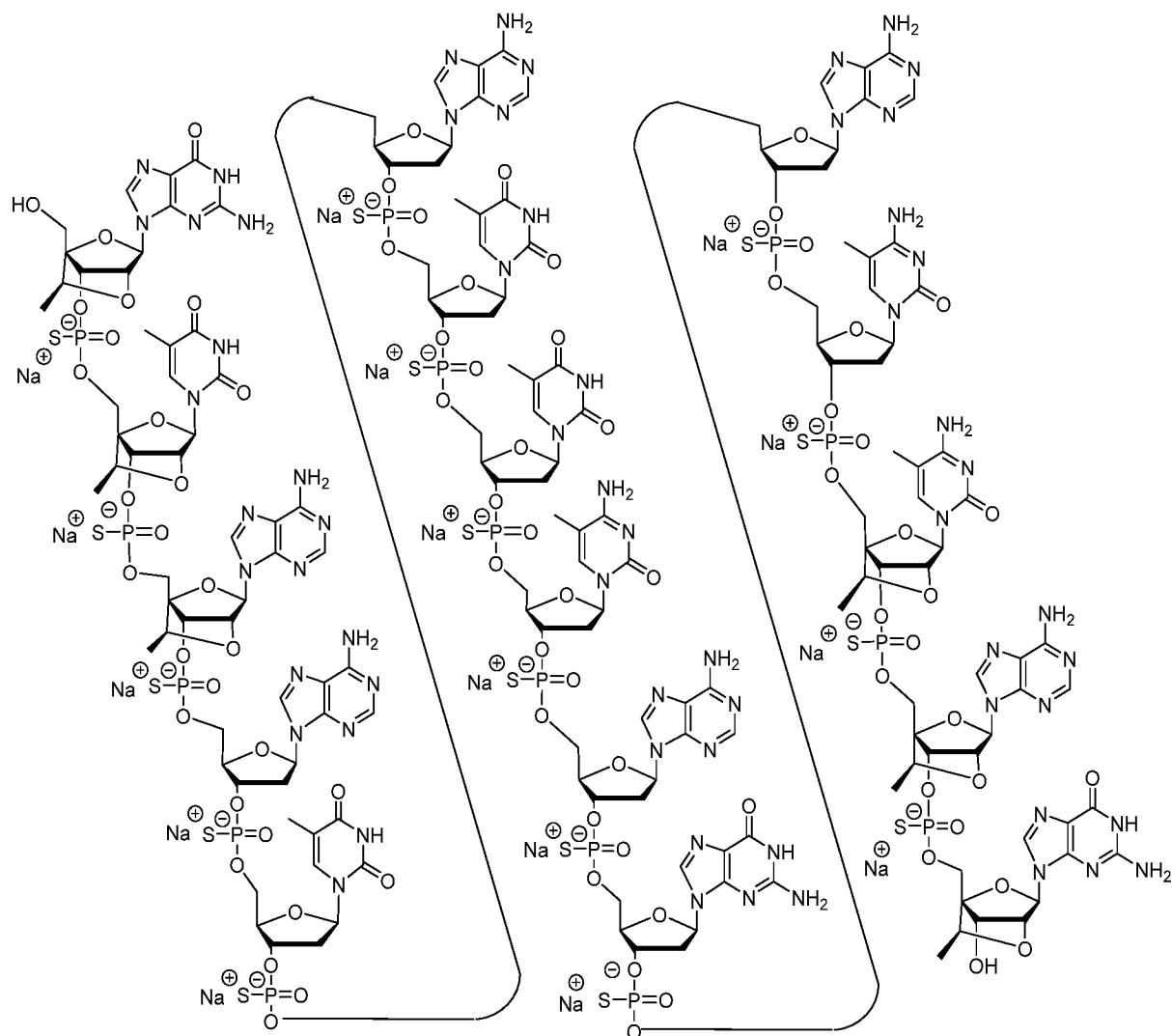
В определенных вариантах осуществления соединения соединение содержит натриевую соль 975612 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2178):



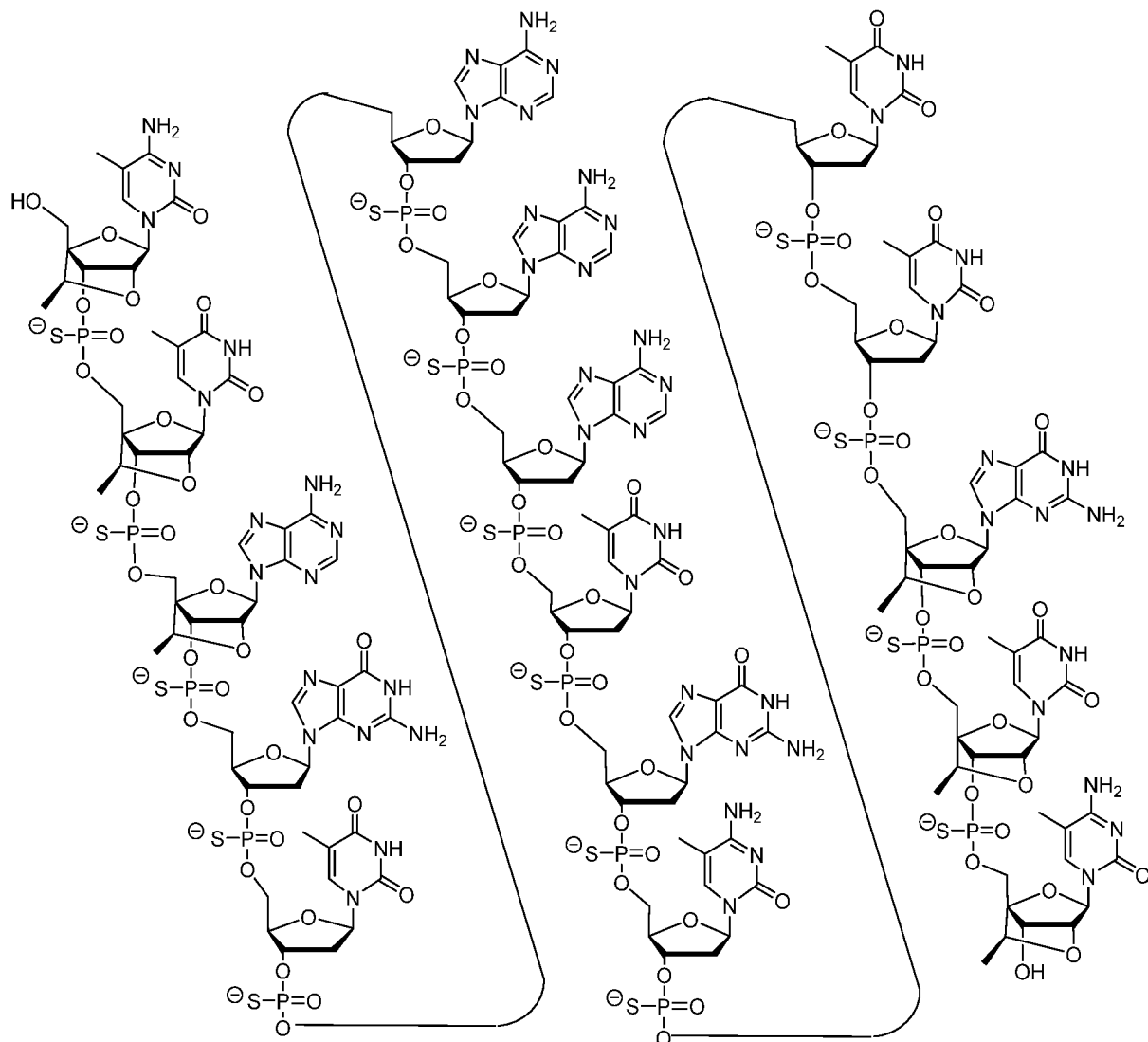
В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 916789 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2177):



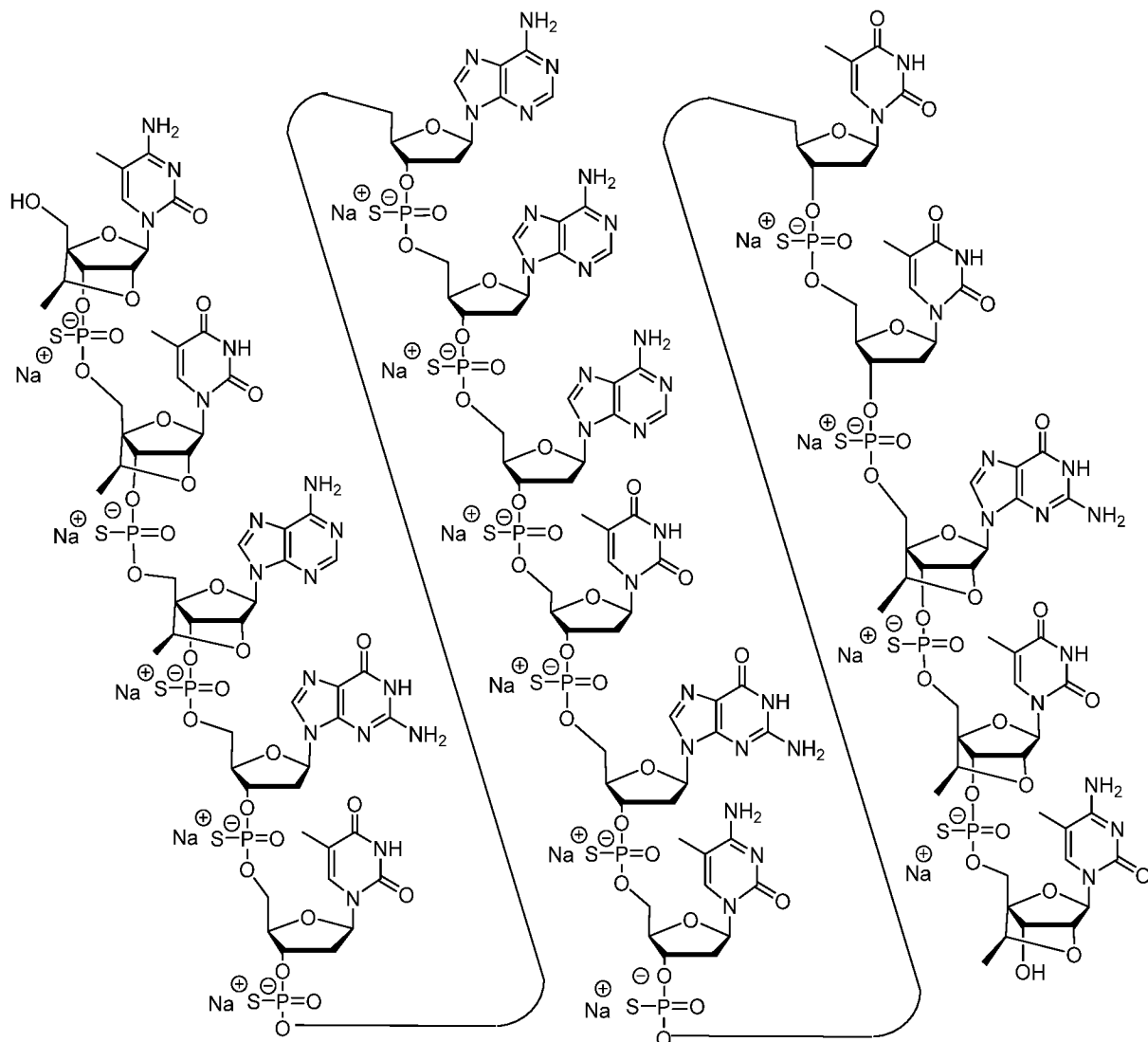
В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 916789 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2177):



В определенных вариантах осуществления соединение содержит ION 916602 или его соль или состоит из них, при этом они имеют следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2175):



В определенных вариантах осуществления соединение содержит натриевую соль 916602 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2175):



В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение можно вводить парентерально. Например, в определенных вариантах осуществления соединение можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение
5 включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Некоторые соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут представлять собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловое соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления
10

модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. В 5 определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение или антисмысловое соединение является однонитевым. Такое однонитевое соединение или антисмысловое 10 соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления такое олигомерное соединение содержит олигонуклеотид и необязательно конъюгированную группу или состоит из них. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой антисмысловый олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В 15 определенных вариантах осуществления олигонуклеотид однонитевого антисмыслового соединения или олигомерного соединения содержит самокомплементарную последовательность нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения являются двухнитевыми. Такие двухнитевые соединения содержат первый модифицированный олигонуклеотид, 20 имеющий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второй модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную первому модифицированному олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид представляет собой РНК-олигонуклеотид. В таких вариантах осуществления тиминное нуклеиновое основание в модифицированном 25 олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных вариантах осуществления соединение содержит конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления оба модифицированных олигонуклеотида являются конъюгированными. В определенных 30 вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления второй модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, и

второй модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 17-2169.

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

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

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

25 В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-22 связанные субъединицы. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид,
30

имеющий длину 15-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20-30 связанных субъединиц. Другими словами, такие олигонуклеотиды имеют длину 12-30 связанных субъединиц, 14-30 связанных субъединиц, 14-20 субъединиц, 15-30 субъединиц, 15-20 субъединиц, 16-30 субъединиц, 16-20 субъединиц, 17-30 субъединиц, 17-20 субъединиц, 18-30 субъединиц, 18-20 субъединиц или 20-30 субъединиц соответственно. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 19 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20 связанных субъединиц. В других вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид из 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В

определенных таких вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, или 30 связанных субъединиц или длину в диапазоне, ограниченном любыми двумя из вышеприведенных значений. В определенных вариантах осуществления связанные субъединицы представляют собой нуклеотиды, нуклеозиды или нуклеиновые основания.

В определенных вариантах осуществления соединение может дополнительно содержать дополнительные компоненты или элементы, такие как конъюгированная группа, которые присоединены к олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой олигомерные соединения. В вариантах осуществления, в которых конъюгированная группа содержит нуклеозид (т. е. нуклеозид, который связывает конъюгированную группу с олигонуклеотидом), нуклеозид конъюгированной группы не учитывается в длине олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения могут быть укороченными или усеченными. Например, одна субъединица может быть удалена с 5'-конца (5'-концевое усечение) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-концевое усечение). В укороченном или усеченном соединении, нацеленном на нуклеиновую кислоту PNPLA3, могут быть удалены две субъединицы на 5'-конце или в качестве альтернативы могут быть удалены две субъединицы на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему соединению.

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

Существует возможность увеличения или уменьшения длины соединения, такого как олигонуклеотид, и/или введения несовпадающих оснований без устранения активности (Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi et al. *J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Однако, казалось бы, небольшие изменения в последовательности, химических структурах и

мотивах олигонуклеотида могут сильно повлиять на одно или несколько из множества свойств, необходимых для клинического исследования (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения на основе интерферирующей РНК (для RNAi), которые включают в себя соединения на основе двухнитевой РНК (также называемые короткими интерферирующими РНК или siRNA) и соединения на основе однонитевой RNAi (или ssRNA). Такие соединения осуществляют свою функцию по меньшей мере частично посредством сигнального пути RISC с разрушением и/или секвестрацией нуклеиновой кислоты-мишени (следовательно, включают в себя соединения на основе microRNA/миметиков microRNA). Подразумевается, что используемый в данном документе термин "siRNA" эквивалентен другим терминам, используемым для описания молекул нуклеиновой кислоты, которые способны опосредовать RNAi, специфическую в отношении последовательности, например, короткой интерферирующей РНК (siRNA), двухнитевой РНК (dsRNA), микроРНК (miRNA), короткой шпилечной РНК (shRNA), короткому интерферирующему олигонуклеотиду, короткой интерферирующей нуклеиновой кислоте, короткому интерферирующему модифицированному олигонуклеотиду, химически модифицированной siRNA, РНК для посттранскрипционного сайленсинга генов (ptgsRNA) и другим. Кроме того, подразумевается, что используемый в данном документе термин "RNAi" эквивалентен другим терминам, используемым для описания РНК-интерференции, специфической в отношении последовательности, таким как посттранскрипционный сайленсинг генов, подавление трансляции или эпигенетические механизмы.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеливающих на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединения может быть двухнитевым. В определенных вариантах осуществления соединения содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 17-2169, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединения содержит первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединения содержит рибонуклеотиды, при этом первая нить содержит

урацил (U) вместо тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит (i) первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в PNPLA3, на который нацеливается любая из SEQ ID NO: 17-2169, и (ii) вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении сахара содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в чередующемся порядке на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения на основе dsRNA. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и фосфодитиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит одну или две кэпированные нити, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г.

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

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеливающихся на PNPLA3. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления такое соединение представляет собой одонитевое соединение для RNAi (ssRNAi). В определенных вариантах осуществления соединение содержит фрагмент из по

меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом урацил (U) располагается на месте тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в PNPLA3, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 17-2169. В определенных вариантах осуществления соединения содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахаре содержится галоген (такой как группа фтора; 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа; 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединения содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в чередующемся порядке на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержит между прилегающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и фосфодитиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединения содержит кэпированную нить, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г. В определенных вариантах осуществления соединения состоит из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, или 23 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединения может содержать конъюгированную группу.

Некоторые механизмы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, способны гибридизироваться

с нуклеиновой кислотой-мишенью, что приводит к по меньшей мере одной форме антисмысловой активности. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, избирательно воздействуют на одну или несколько нуклеиновых кислот-мишеней. Такие соединения содержат последовательность нуклеиновых оснований, которая гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами-мишенями, что приводит к одной или нескольким формам желаемой антисмысловой активности, и не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, или не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, таким образом, что это приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

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

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

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

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

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

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

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

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют PNPLA3, включают без ограничения следующие: приведенную в RefSeq или GENBANK под номерами доступа NM_025225.2 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 1); приведенную в GENBANK под номером доступа NC_000022.11 с усечением нуклеотидов от 43921001 до 43954500 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном

документе под SEQ ID NO: 2); AK123806.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 3); BQ686328.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 4); BF762711.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 5); DA290491.1 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 6); и последовательности, перечисленные под SEQ ID NO: 7, 8, 9 и 10.

Гибридизация

В некоторых вариантах осуществления между соединением, раскрытым в данном документе, и нуклеиновой кислотой PNPLA3 происходит гибридизация. Наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей (например, образование водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия) между комплементарными нуклеиновыми основаниями молекул нуклеиновой кислоты.

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

Способы определения того, может ли последовательность специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой PNPLA3.

Комплементарность

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

одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Олигонуклеотид является полностью комплементарным или на 100% комплементарным, если такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

5 В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. Некомплементарные нуклеиновые основания между соединением и нуклеиновой кислотой PNPLA3 могут допускаться при условии, что соединение сохраняет способность специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, соединение может гибридизироваться с одним или несколькими сегментами нуклеиновой кислоты PNPLA3 таким образом, что промежуточные или примыкающие сегменты не участвуют в событии гибридации (например, с образованием петлевой структуры, несовпадения или шпилечной структуры).

10 В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте PNPLA3, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на величину, составляющую по меньшей мере или составляющую до 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100%. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте PNPLA3, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 25 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95%, 95%-100% или любую величину в пределах этих диапазонов. Процент комплементарности соединения по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени можно определить с помощью стандартных способов.

Например, соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований соединения являются комплементарными области-мишени и, следовательно, будут специфически гибридизироваться, будет комплементарным на 90 процентов. В этом примере остальные некомплементарные нуклеиновые основания могут образовывать кластеры или чередоваться с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеиновыми основаниями.

Соответственно, соединение, длина которого составляет 18 нуклеиновых оснований, имеющее четыре некоплементарных нуклеиновых основания, которые фланкированы двумя областями, полностью комплементарными нуклеиновой кислоте-мишени, будет характеризоваться общей комплементарностью с нуклеиновой кислотой-мишенью, составляющей 77,8%. Процент комплементарности соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени можно определить обычным образом с помощью программ BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных из уровня техники (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей можно определить, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, Висконсин), используя настройки по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита-Уотермана (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их определенные фрагменты являются полностью комплементарными (т. е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенному фрагменту. Например, соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте PNPLA3 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. Как используется в данном документе, "полностью комплементарное" означает, что каждое нуклеиновое основание соединения является комплементарным соответствующему нуклеиновому основанию нуклеиновой кислоты-мишени. Например, соединение из 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований, при условии, что в нуклеиновой кислоте-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, который является полностью комплементарным соединению. "Полностью комплементарный" также можно использовать применительно к определенному фрагменту первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований может быть "полностью комплементарным" нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований. Фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, если в последовательности-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое

основание является комплементарным нуклеиновому основанию во фрагменте из 20 нуклеиновых оснований в соединении. В то же самое время все соединение из 30 нуклеиновых оснований может быть или может не быть полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеиновых оснований в соединении также комплементарными последовательности-мишени.

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

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

варианте осуществления некомплементарное нуклеиновое основание расположено во фланговом сегменте гэлмерного олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет или составляет до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 нуклеиновых оснований, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-й) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота PNPLA3, или ее определенного фрагмента.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет или составляет до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, или 30 нуклеиновых оснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(-ых) нуклеинового(-ых) основания(-й) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота PNPLA3, или ее определенного фрагмента.

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

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

Идентичность

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их фрагменты являются идентичными одному или нескольким соединениям или SEQ ID NO или их фрагменту, раскрытым в данном документе, на величину, составляющую или составляющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются идентичными на приблизительно 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% или любую процентную величину между такими значениями по отношению к конкретной нуклеотидной последовательности, SEQ ID NO или соединению, представленному под конкретным номером ION, или их фрагменту, при этом соединения содержат олигонуклеотид, имеющий одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

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

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

Некоторые модифицированные соединения

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

А. Модифицированные нуклеозиды

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

5 1. Модифицированные сахарные компоненты

В определенных вариантах осуществления сахарные компоненты представляют собой небициклические модифицированные сахарные компоненты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой бициклические или трициклические сахарные компоненты. В 10 определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные компоненты представляют собой имитаторы сахаров. Такие имитаторы сахаров могут содержать одно или несколько замещений, соответствующих замещениям в других типах модифицированных сахарных компонентов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные 15 компоненты представляют собой небициклические модифицированные фуранозильные сахарные компоненты, содержащие один или несколько ациклических заместителей, в том числе без ограничения заместителей в 2'-, 4'- и/или 5'-положениях. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный компонент представляет собой рибозильный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления один или 20 несколько ациклических заместителей в небициклических модифицированных сахарных компонентах являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных компонентов, включают без ограничения: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" или "О-метил") и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, амина, 25 азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀-алкокси, замещенного O-C₁-C₁₀-алкокси, O-C₁-C₁₀-алкила, замещенного O-C₁-C₁₀-алкил, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n 30 независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, и 2'-замещающих групп, описанных в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. В определенных вариантах осуществления такие 2'-замещающие группы могут быть дополнительно замещены одной

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

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

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

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

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

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

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

где:

х равняется 0, 1 или 2;

n равняется 1, 2, 3 или 4;

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

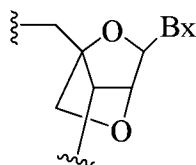
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

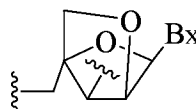
независимо представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂-аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂-аминоалкил или защитную группу.

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

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



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



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

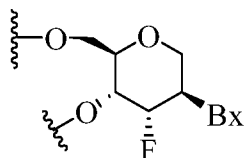
α -L-метиленокси-модифицированные (4'-CH₂-O-2') или имеющие конфигурацию α -L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в состав олигонуклеотидов, которые

демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общее описание бициклических нуклеозидов включает обе изомерные конфигурации. Если положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в проиллюстрированных в данном документе на примерах вариантах осуществления, то они находятся в конфигурации β -D, если не

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

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

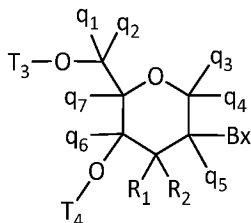
В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца с числом атомов, отличным от 5. Например, в определенных вариантах осуществления имитатор сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("THP"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированными или замещенными. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают без ограничения гексит-нуклеиновую кислоту ("HNA"), аннит-нуклеиновую кислоту ("ANA"), маннит-нуклеиновую кислоту ("MNA") (см., например, Leumann, *CJ. Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), фтор-HNA:



F-HNA

("F-HNA", см., например, Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; и Swayze et al., U.S. 9005906, F-HNA также может обозначаться как F-THP или

3'-фтортетрагидропиран) и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения ТНР следующей формулы:



где независимо для каждого указанного модифицированного ТНР-нуклеозида:

Bx представляет собой компонент, являющийся нуклеиновым основанием;

каждый из T₃ и T₄ независимо представляет собой межнуклеозидную
 5 связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной
 частью олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную
 связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной
 частью олигонуклеотида, а другой из T₃ и T₄ представляет собой H, защитную группу для
 гидроксильной группы, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую
 10 группу; каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ независимо представляет собой H, C₁-С₆алкил,
 замещенный C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, замещенный C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил или
 замещенный C₂-С₆алкинил; и каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из водорода, галогена,
 замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂,
 15 NJ₃C(=X)NJ₁J₂, и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, а каждый из J₁, J₂, и J₃
 независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил.

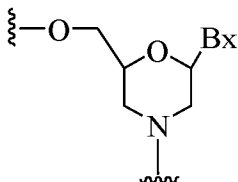
В определенных вариантах осуществления предусмотрены
 модифицированные ТНР-нуклеозиды, где каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет
 собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄,
 q₅, q₆ и q₇ является отличным от H. В определенных вариантах осуществления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

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат
 кольца, содержащие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, сообщалось о

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

нуклеозидах, содержащих морфолиновые сахарные компоненты, и об их применении в олигонуклеотидах (см., например, Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, *41*, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; and Summerton et al., U.S. 5034506). Используемый в данном документе термин "морфолиновый компонент" означает имитатор сахара со следующей структурой:



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

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

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

2. Модифицированные нуклеиновые основания

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 2-аминопропиладенина, 5-гидротксиметилцитозина, 5-метилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил(C≡C-CH₃)-урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности, 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезазагуанина, 7-дезазааденина, 3-дезазагуанина, 3-дезазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, оснований, обладающих способностью к неспецифическому спариванию, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований.

Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-образный зажим). Модифицированные нуклеиновые основания также могут включать нуклеиновые основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например, 7-дезазааденином, 7-дезазагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном.

Дополнительные нуклеиновые основания включают в себя нуклеиновые основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеиновые основания, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons,

1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и нуклеиновые основания, раскрытые в главах 6 и 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, на страницах 163-166 и 442-443.

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

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту PNPLA3, содержат одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5'-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

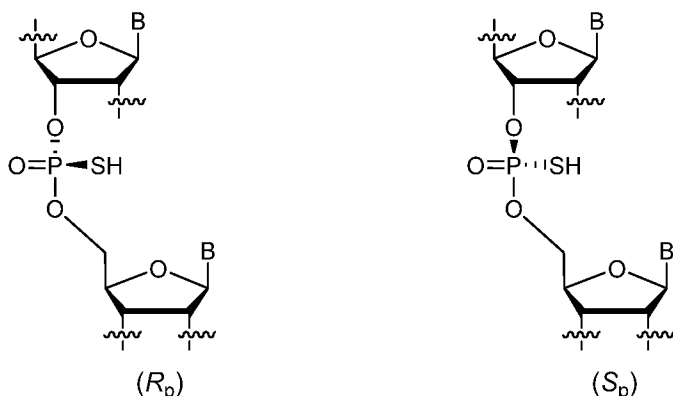
Модифицированные межнуклеозидные связи

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

Иллюстративные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получить в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфотиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфотиоатные межнуклеозидные связи, где все из фосфотиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать с применением таких способов синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфотиоатной связи. Тем не менее, как хорошо понятно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфотиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида характеризуется определенной стереоконфигурацией. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфотиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в совокупности. Такие хирально обогащенные совокупности модифицированных олигонуклеотидов можно получить с применением способов синтеза, известных из уровня техники, например способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными

олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфотиоат в (*S_p*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфотиоат в (*R_p*)-конфигурации.

5 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*R_p*)- и/или (*S_p*)-фосфотиоаты, предусматривают одну или более из следующих формул соответственно, где "B" указывает на нуклеиновое основание:



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

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту PNPLA3, содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

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

25

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

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область, имеющую чередующийся мотив из межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область с однородно модифицированными межнуклеозидными связями. В определенных подобных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область, имеющую однородные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет однородные фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодифирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодифирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 6 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 8 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по

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

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

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

3. *Некоторые мотивы*

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды могут иметь мотив, например,

характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахар. В 5 определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления характерный участок или мотив определяют 10 модифицированные, немодифицированные и модифицированные разными способами сахарные компоненты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления каждый характерный участок из сахарных компонентов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей является независимым от других. Таким образом, 15 модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его мотива из сахаров, мотива из нуклеиновых оснований и/или мотива из межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив из нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

20 *а. Некоторые мотивы из сахаров*

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных компонентов, расположенных вдоль олигонуклеотида или 25 его области в виде определенного характерного участка или мотива из сахаров. В некоторых случаях такие мотивы из сахаров включают без ограничения любые обсуждаемые в данном документе модификации сахаров.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую гэпмерный мотив, которая содержит две внешние области, 30 или "фланги", и центральную или внутреннюю область, или "гэп", или состоят из нее. Три области гэпмерного мотива (5'-фланг, гэп и 3'-фланг) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные компоненты нуклеозидов каждого из флангов отличаются от по меньшей мере некоторых

сахарных компонентов нуклеозидов гэта. В частности, по меньшей мере сахарные компоненты нуклеозидов каждого фланга, которые располагаются ближе всего к гэпу (самого крайнего 3'-концевого нуклеозида 5'-фланга и самого крайнего 5'-концевого нуклеозида 3'-фланга), отличаются от сахарных компонентов соседних нуклеозидов гэта, что таким образом определяет границу между флангами и гэпом (т. е. точку сочленения фланга и гэта). В определенных вариантах осуществления все сахарные компоненты в гэпе являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или несколько нуклеозидов, имеющих сахарный компонент, который отличается от сахарного компонента одного или нескольких других нуклеозидов гэта. В определенных вариантах осуществления все сахарные мотивы двух флангов являются одинаковыми (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-фланга отличается от сахарного мотива 3'-фланга (асимметричный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 2-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 3-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления все нуклеозиды гэпмера являются модифицированными нуклеозидами.

В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 8-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта гэпмера является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет полностью модифицированный мотив из сахаров, при этом каждый нуклеозид

модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид области содержит модифицированный сахарный компонент. В 5 определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный компонент, и такой участок называется в данном документе однородно модифицированным мотивом из сахаров. В определенных 10 вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид является однородно модифицированным олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2'-модификацию.

b. Некоторые мотивы из нуклеиновых оснований

15 В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеиновые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления каждое 20 нуклеиновое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеиновых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин являются модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является 25 модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеиновые основания в модифицированном олигонуклеотиде 30 представляют собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок из модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления блок располагается на 3'-конце олигонуклеотида. В

определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок находится на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 5'-конце олигонуклеотида.

5 В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэмперный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание. В определенных подобных вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэмперный мотив. В определенных подобных вариантах
10 осуществления сахарный компонент указанного нуклеозида представляет собой 2'-дезоксирибозильный компонент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание выбрано из 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

с. Некоторые мотивы из межнуклеозидных связей

15 В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде
20 определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления фактически каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфатную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида является фосфотиоатной (P=S). В определенных вариантах
25 осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфотиоатной и фосфатной межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэмпер, а все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных подобных вариантах осуществления некоторые или
30 все межнуклеозидные связи во флангах являются немодифицированными фосфатными связями. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэмпер, а мотив из межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную

межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном фланге, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не является концевой межнуклеозидной связью, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых таких вариантах осуществления все из фосфотиоатных связей являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все из фосфотиоатных связей во флангах представляют собой (*Sr*)-фосфотиоаты, и гзп содержит по меньшей мере один мотив *Sr*, *Sr*, *Rr*. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы из межнуклеозидных связей.

4. *Некоторые модифицированные олигонуклеотиды*

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления вышеприведенные модификации (сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеозидных связей) включены в состав модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их модификации, мотивам и значениям общей длины. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров является независимым от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гзпмерный мотив из сахаров, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или не соответствовать гзпмерному характеру модификаций сахаров. Например, межнуклеозидные связи во фланговых областях гзпмера из сахаров могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же, как межнуклеозидные связи в области гзпа мотива из сахаров, или отличными от них. Аналогичным образом, такие гзпмерные олигонуклеотиды могут содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гзпмерного характера модификаций сахаров. Кроме того, в некоторых случаях олигонуклеотид описывается общей длиной, или диапазоном длин, или длинами или диапазонами длин двух или более областей (например, областей из нуклеозидов, имеющих указанные модификации сахаров). При таких обстоятельствах может быть возможным выбрать для каждого диапазона такие количества, которые в результате обеспечивают олигонуклеотид, имеющий общую длину, выходящую за пределы указанного диапазона. При таких обстоятельствах должны быть удовлетворены требования к обоим элементам. Например, в определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид

состоит из 15-20 связанных нуклеозидов и имеет мотив из сахаров, состоящий из трех областей, А, В и С, где область А состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, область В состоит из 6-10 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, и область С состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров. Такие варианты осуществления не включают модифицированные олигонуклеотиды, в которых каждая из А и С состоит из 6 связанных нуклеозидов, а В состоит из 10 связанных нуклеозидов (несмотря на то, что эти количества нуклеозидов являются допустимыми согласно требованиям к А, В и С), поскольку общая длина такого олигонуклеотида будет составлять 22, что превышает верхний предел общей длины модифицированного олигонуклеотида (20). В данном документе, если в описании олигонуклеотида ничего не говорится относительно одного или нескольких параметров, то такой параметр не ограничен. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид, описываемый только как имеющий гэммерный мотив из сахаров без дополнительного описания, может иметь любую длину, любой мотив из межнуклеозидных связей и любой мотив из нуклеиновых оснований. Если не указано иное, все модификации являются независимыми от последовательности нуклеиновых оснований.

Некоторые конъюгированные соединения

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

определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 5'-конца олигонуклеотидов.

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

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

А. Некоторые конъюгированные группы

В определенных вариантах осуществления к олигонуклеотидам ковалентно присоединены одна или несколько конъюгированных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или несколько свойств присоединенного олигонуклеотида, в том числе без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, распределение в тканях, распределение в клетках, поглощение клетками, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые делают возможной детекцию олигонуклеотида.

Некоторые конъюгированные группы и конъюгированные компоненты были описаны ранее, например: холестеринный компонент (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундецилольные остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al.,

Biochimie, 1993, 75, 49-54), фософлипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), полиамин или цепь полиэтиленгликоля (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) или адамантануксусная кислота, пальмитиловый компонент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонилкоксистеринный компонент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, i, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. *Конъюгированные компоненты*

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

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

2. *Конъюгирующие линкеры*

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

В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, amino, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, amino-, оксо-, амидной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и амидной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере один фосфоросодержащий компонент. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

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

Примеры конъюгирующих линкеров включают без ограничения пирролидин, 8-amino-3,6-диоксооктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-aminoгексановую кислоту (АНЕХ или АНА). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, замещенный или

незамещенный C₂-C₁₀-алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, amino, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

5 В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды являются модифицированными нуклеозидами. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный компонент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 10 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, желательно, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от соединения после того, как оно достигнет ткани-мишени. Соответственно, линкерные нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из связанных нуклеозидов в указанном количестве или диапазоне количеств и/или характеризующийся указанным процентом 25 комплементарности по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте, и соединение также содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгирующий линкер, содержащий линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются при определении длины олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте. Например, соединение 30 может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) конъюгированную группу, содержащую 1-10 линкерных нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении превышает 30. В качестве альтернативы,

соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и не содержать конъюгированную группу. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении не превышает 30. Если не указано иное, конъюгирующие линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

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

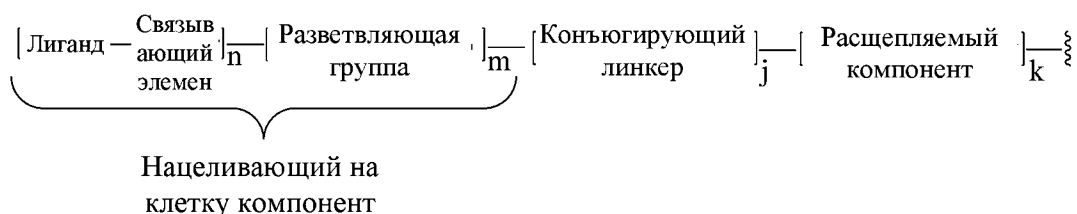
В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обеих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной или дисульфидной. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь является одной или обеими из сложноэфирных в фосфодиэфирной связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления

расщепляемый компонент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и конъюгированным компонентом или конъюгированной группой.

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

3. Некоторые конъюгированные компоненты, нацеливающие на клетку

В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит конъюгированный компонент, нацеливающий на клетку. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа имеет общую формулу:



где n равняется от 1 до приблизительно 3, m равняется 0, если n равняется 1, m равняется 1, если n равняется 2 или более, j равняется 1 или 0, и k равняется 1 или 0.

В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 1, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 1, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 1, и k равняется 0. В

определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 1, и k равняется 1.

В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компоненты, нацеливающие на клетку, которые имеют по меньшей мере один связанный лиганд. В определенных вариантах осуществления компоненты, нацеливающие на клетку, содержат два связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвляющейся группе. В определенных вариантах осуществления компоненты, нацеливающие на клетку, содержат три связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвляющейся группе.

В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит разветвляющуюся группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, amino, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламиногруппы. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа содержит разветвленную алифатическую группу, содержащую группы, выбранные из алкильной, amino, оксо, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламиногруппы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной, amino, оксо, амидной и эфирной группы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной, amino и эфирной группы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной группы. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа содержит моно- или полициклическую кольцевую систему.

В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент компонента, нацеливающего на клетку, содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, замещенной алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, amino, оксо, амидной, фосфодиэфирной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, amino, оксо, амидной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, фосфодиэфирной, эфирной, amino, оксо и

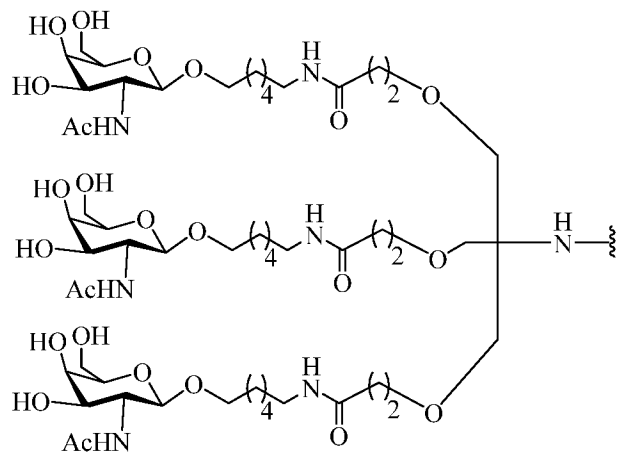
амидной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, амино, оксо и амидной, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино и оксо в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной и оксо в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной и фосфодиэфирной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит по меньшей мере одну фосфорсодержащую связывающую группу или нейтральную связывающую группу. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной от приблизительно 6 до приблизительно 20 атомов. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной от приблизительно 10 до приблизительно 18 атомов. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной приблизительно 10 атомов.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на клетке-мишени. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на поверхности клетки печени млекопитающего. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к асиалогликопротеиновому рецептору печени (ASGP-R). В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой углевод. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд независимо выбран из галактозы, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), маннозы, глюкозы, глюкозамина и фукозы. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 3 GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 2 GalNAc-лиганда. В

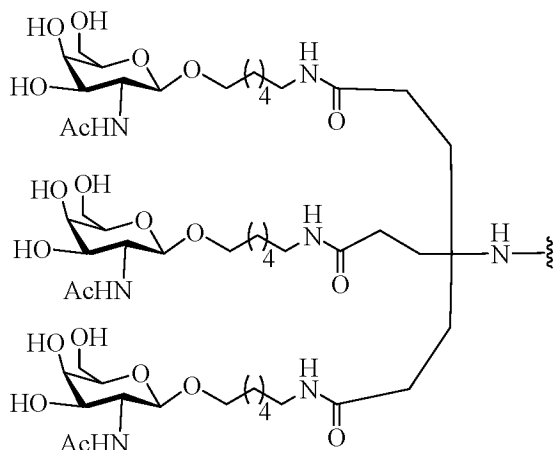
определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 1 GalNAc-лиганд.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, представляет собой углевод, производное углевода, модифицированный углевод, полисахарид, модифицированный полисахарид или производное полисахарида. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит углеводный кластер (см., например, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting", *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, или Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor", *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В определенных подобных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой аминсахар или тиосахар. Например, аминсахара могут быть выбраны из любого количества соединений, известных из уровня техники, таких как сиаловая кислота, α -D-галактозамин, β -мурамовая кислота, 2-дезоксидезокси-2-метиламино-L-глюкопираноза, 4,6-дидезокси-4-формамидо-2,3-ди-O-метил-D-маннопираноза, 2-дезоксидезокси-2-сульфоамино-D-глюкопираноза, и *N*-сульфо-D-глюкозамин, и *N*-гликолоил- α -нейраминавая кислота. Например, тиосахара могут быть выбраны из 5-тио- β -D-глюкопиранозы, метил-2,3,4-три-O-ацетил-1-тио-6-O-триметил- α -D-глюкопиранозиды, 4-тио- β -D-галактопиранозы и этил-3,4,6,7-тетра-O-ацетил-2-дезоксидезокси-1,5-дитио- α -D-глюкогептопиранозиды.

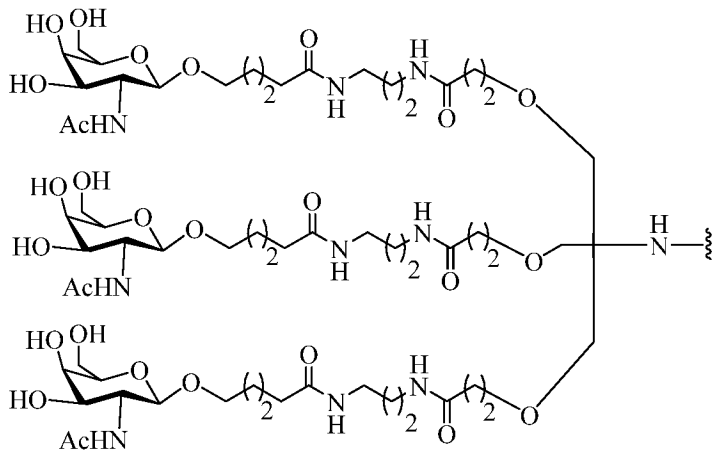
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



5 В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



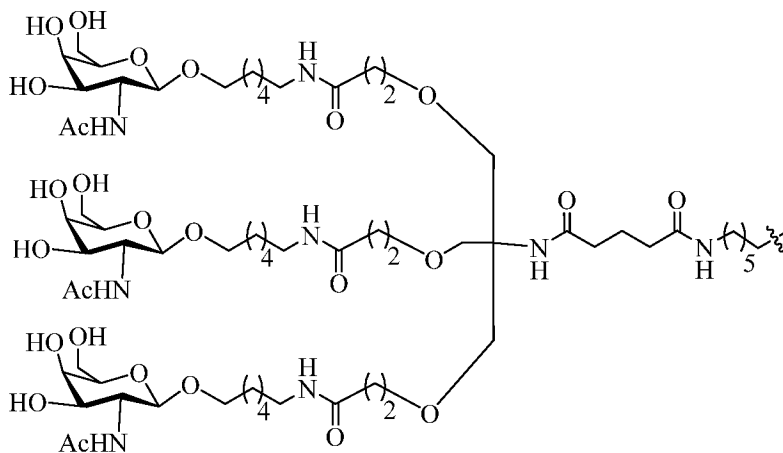
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

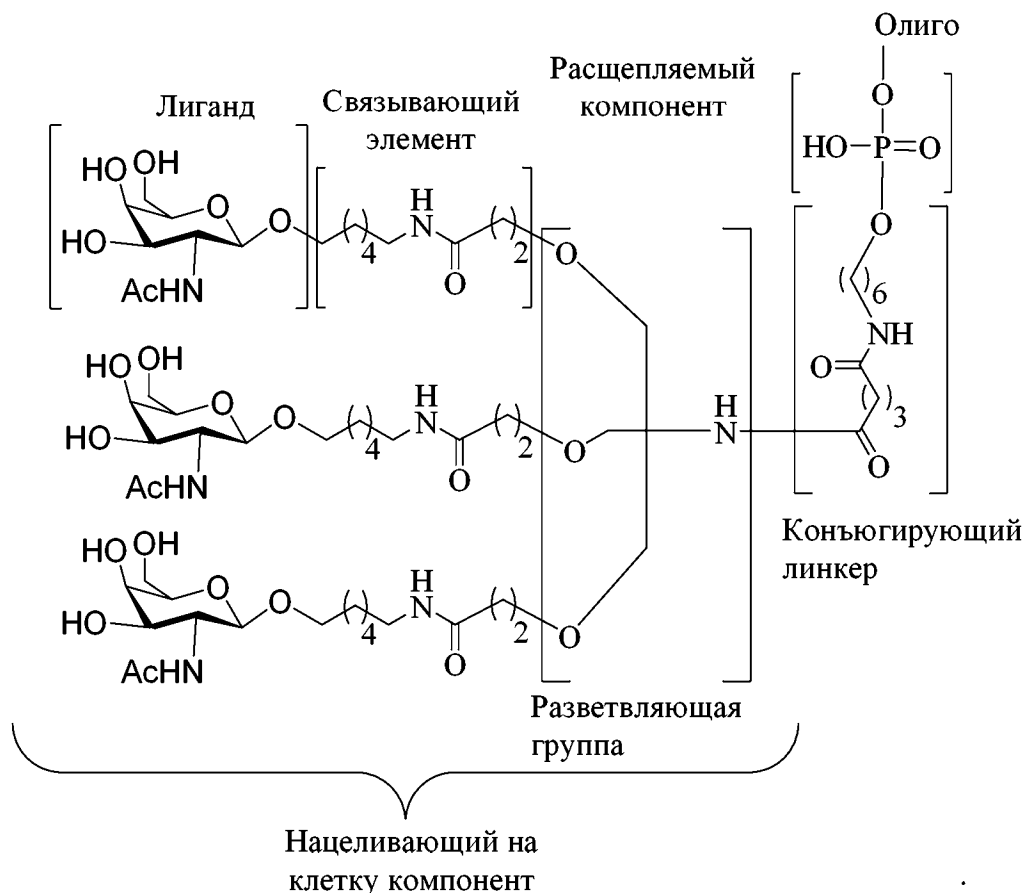
к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат конъюгированную группу, описанную в данном документе как "LISA-1". LISA-1 показана ниже без необязательного расщепляемого компонента на конце конъюгирующего линкера:



5

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат LICA-1 и расщепляемый компонент в составе конъюгирующего линкера и имеют следующую формулу:



5 где 'олиго' означает олигонуклеотид.

Иллюстративные публикации, в которых изложено получение некоторых из вышеупомянутых конъюгированных групп и соединений, содержащих конъюгированные группы, связывающие элементы, конъюгирующие линкеры, разветвляющиеся группы, лиганды, расщепляемые компоненты, а также другие модификации, включают без
 10 ограничения US 5994517, US 6300319, US 6660720, US 6906182, US 7262177, US 7491805, US 8106022, US 7723509, US 9127276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 и WO 2012/037254, Biessen et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011,19, 2494-2500, Rensen et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42,
 15 609-618, и Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды, содержащие гепмерный или полностью модифицированный мотив, и конъюгированную группу, содержащую по меньшей мере один, два или три GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат конъюгированную группу, которую можно найти в любом из следующих литературных источников: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., *Analyt Biochem*, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., *Bioorg Med Chem*, 2013, 21, 5275-5281; международных публикациях WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; патентах США 4751219; 8552163; 6908903; 7262177; 5994517; 6300319; 8106022; 7491805; 7491805; 7582744; 8137695; 6383812; 6525031;

6660720; 7723509; 8541548; 8344125; 8313772; 8349308; 8450467; 8501930; 8158601; 7262177; 6906182; 6620916; 8435491; 8404862; 7851615; публикациях заявок на патент США US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; 5 US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801 и US2009/0203132; каждый из которых включен посредством ссылки во 10 всей своей полноте.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Соединения, описанные в данном документе, можно смешивать с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления 15 фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или подлежащей введению дозы.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений или их соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой бессмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят из него. В определенных подобных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный солевой раствор и 25 одно или несколько соединений. В определенных вариантах осуществления такая фармацевтическая композиция состоит из стерильного солевого раствора и одного или нескольких соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или 30 несколько соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления а

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

Соединение, описанное в данном документе, нацеленное на нуклеиновую кислоту PNPLA3, можно применять в фармацевтических композициях путем объединения соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду, такую как стерильная вода, подходящая для инъекций. Соответственно, в одном варианте осуществления в описанных в данном документе способах применяют фармацевтическую композицию, содержащую соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту PNPLA3, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или состоит из него.

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

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

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

Некоторые отобранные соединения

Для примерно 2384 новых сконструированных соединений с различными длиной, химическими структурами и мотивами тестировали их эффект в отношении mRNA PNPLA3 человека *in vitro* в нескольких типах клеток (пример 1). Из 2384 соединений, тестируемых в отношении эффективности в однократной дозе *in vitro*, свыше 400 отобранных соединения тестировали в отношении дозозависимого подавления в клетках A431 (пример 2). Соединения из совокупности свыше 400 соединений, тестируемых в анализах зависимости ответа от дозы, дополнительно подвергали скринингу в отношении переносимости высокой дозы в модели на мышах BALB/c, и 87 олигонуклеотидов были отобраны для исследования эффективности *in vivo* в модели на мышах, трансгенных по PNPLA3.

Из 87 олигонуклеотидов, протестированных в модели на трансгенных мышах, 23 олигонуклеотида были отобраны для дополнительного тестирования в отношении переносимости в доклинических моделях на грызунах. В моделях переносимости *in vivo* на грызунах измеряли значения массы тела и массы органов, маркеры функции печени (такие как аланинтрансаминаза, аспартаттрансаминаза и билирубин) и маркеры функции почек (такие как BUN и креатинин). Было обнаружено, что в модели на мышах CD1 и в модели на крысах Спрег-Доули ION 975591, 975605, 975612, 975613, 975616, 975617, 975735, 975736, 994282, и 994284 являлись переносимыми (примеры 5 и 6).

Такие соединений дополнительно тестировали в отношении эффективности в модели на мышах, трансгенных по PNPLA3, в ходе многодозовых анализов (пример 7).

IONs 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, и 975612 тестировали на макаках-крабоедах в отношении переносимости (пример 8). Обработка соединениями хорошо переносилась обезьянами.

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

ПРИМЕРЫ

В приведенных ниже примерах описан способ скрининга для выявления лидерных соединений, нацеленных на PNPLA3. ION 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736, и 975612 продемонстрировали высокую активность и переносимость.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

5 Несмотря на то, что в перечне последовательностей, прилагаемом к данной подаваемой заявке, каждая последовательность в соответствии с установленными требованиями идентифицирована как "РНК" либо как "ДНК", в действительности эти последовательности могут быть модифицированы с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое
10 обозначение, как "РНК" или "ДНК", для описания модифицированных олигонуклеотидов, в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-ОН-сахарный компонент и тиминное основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-ОН вместо природного 2'-Н в ДНК), или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо природного урацила в РНК).
15

Соответственно, предложенные в данном документе последовательности нуклеиновых кислот, в том числе без ограничения приведенные в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию из природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая без ограничения такие
20 нуклеиновые кислоты с модифицированными нуклеиновыми основаниями. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований "ATCGATCG", охватывает любые олигонуклеотиды, имеющие такую последовательность нуклеиновых оснований, независимо от того, являются ли они модифицированными или немодифицированными, в
25 том числе без ограничения такие соединения, которые содержат основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность "AUCGAUCG", и соединения, имеющие несколько оснований ДНК и несколько оснований РНК, такие как "AUCGATCG", а также соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие как "AT^mCGAUCG", где ^mC указывает на цитозинное основание, содержащее метильную
30 группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и, могут таким образом образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие

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

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

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

Пример 1. Антисмысловое подавление PNPLA3 человека в клетках A431

Антисмысловые олигонуклеотиды разрабатывали для нацеливания на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и тестировали их эффекты в отношении mRNA PNPLA3 *in vitro*. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в приведенных ниже таблицах обозначены как сEt-гэпмеры 3-10-3. Гэпмеры имеют длину 16 нуклеозидов,

при этом центральный гЭп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован фланговыми сегментами в 5'-направлении и в 3'-направлении, каждый из которых содержит по три нуклеозида. Каждый нуклеозид в 5'-концевом фланговом сегменте и каждый нуклеозид в 3'-концевом фланговом сегменте имеет сEt-модификацию сахара. Все межнуклеозидные связи в каждом гЭпмере являются фосфотиоатными (P=S) связями. Все цитозинового остатков в каждом гЭпмере представляют собой 5-метилцитозин.

"Стартовый сайт" указывает на самый крайний 5'-концевой нуклеозид, на который нацеливается гЭпмер, в последовательности гена человека. "Стоп-сайт" указывает на самый крайний 3'-концевой нуклеозид, на который нацеливается гЭпмер, в последовательности гена человека. Каждый из гЭпмеров, перечисленных в приведенных ниже таблицах, нацелен либо на mRNA PNPLA3 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK NM_025225.2), либо на геномную последовательность PNPLA3 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK NC_000022.11 с усечением нуклеотидов от 43921001 до 43954500). "n/a" указывает на то, что антисмысловый олигонуклеотид не нацеливается на такую конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Исследование 1

Культивируемые клетки A431 при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали путем свободного поглощения с помощью 4000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA PNPLA3 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека RTS36070 (прямая последовательность CCTTGGTATGTTCCCTGCTTCA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность GTTGTCACCTCACTCCTCCATC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда TGGCCTTATCCCTCCTTCCTTCAGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13) применяли для измерения уровней mRNA. Уровни mRNA PNPLA3 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления PNPLA3 относительно необработанных контрольных клеток.

Таблица 1

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCCAGC GCGA	0	17
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCCGCA GCAG	15	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGTCCT GATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATCTGG GTCG	91	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGCGGC GGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGCGCT CTGC	23	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGACAAG CTCC	60	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGACAA GCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAGGTG CGGG	0	25
912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGAGGT GCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGGAGG TGCG	19	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACATGCG CGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACATGC	7	29

					GCGC		
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAACATG CGCG	21	30
912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAACAT GCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACAACA TGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCAGTG CAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGCAGT GCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCGGAG AGGA	43	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGGACC TGCA	53	36
912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTGAGA GGAC	64	37
912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTTCCG ACTC	71	38
912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCCAAT GTTC	51	39
912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAAGG ATGG	96	40
912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTTGA AGGA	90	41
912734	478	493	6052	6067	TGGACATTGGCC GGGA	85	42
912735	479	494	6053	6068	GTGGACATTGGC CGGG	50	43
912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGGACA TTGG	64	44
912737	528	543	6102	6117	CATCAGACACTC	5	45

					TGGT		
912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAGACA CTCT	73	46
912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACACCA GAAC	54	47
912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAATGA AGGG	74	48
912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGCATCA ATG	91	49
912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCAGAT GTCG	89	50
912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGCAGA TGTC	90	51
912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGAGCT TGGT	98	52
912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGGTTC CCTG	0	53
912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAAGCT CTCG	20	54
912762	873	888	13609	13624	GGCATATCTCTCC CAG	0	55
912763	874	889	13610	13625	AGGCATATCTCTC CCA	0	56
912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTCGA AGGC	57	57
912765	888	903	13624	13639	CCAAATATCCTC GAAG	30	58
912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATCCTC GAA	38	59
912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCAAAT ATCC	58	60
912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATGCCCT	15	61

					ТСТ		
912769	968	983	16088	16103	АТССАТСССТТСТ GAG	34	62
912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGCGAC CTCA	0	63
912771	1004	1019	16124	16139	АСТСАТГТТТGCC CAG	67	64
912772	1068	1083	16188	16203	GGTCTAGCAGCT CATC	89	65
912773	1075	1090	16195	16210	CGCAGGTGGTCT AGCA	0	66
912774	1076	1091	16196	16211	ACGCAGGTGGTC TAGC	25	67
912775	1080	1095	16200	16215	TGAGACGCAGGT GGTC	50	68
912776	1086	1101	16206	16221	GGATGCTGAGAC GCAG	67	69
912777	1172	1187	19012	19027	GTATCCACSTTTG TCT	78	70
912778	1178	1193	19018	19033	GCTCATGTATCCA CCT	79	71
912779	1187	1202	19027	19042	GCAAATCTTGCTC ATG	3	72
912780	1188	1203	19028	19043	TGCAAATCTTGCT CAT	13	73
912781	1189	1204	19029	19044	TTGCAAATCTTGC TCA	0	74
912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTGCAA ATCT	77	75
912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAAGTT GCAA	74	76
912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGGTAG	62	77

					CAAG		
912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGGGTA GCAA	79	78

Таблица 2

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATGGGT AGCA	81	79
912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTAATG GGT	46	80
912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCTAAT GGG	0	81
912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATCCTA ATGG	70	82
912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGACAT TATC	34	83
912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATAAG ACAT	86	84
912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCAGGG TACA	76	85
912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGCAGG GTAC	28	86
912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTCCAC AGGC	75	87
912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGCAGA TTCC	92	88
912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGCAAT	64	89

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

					GGCA		
912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCGCAA TGGC	75	90
912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATCGCA ATGG	73	91
912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTCACC AGTC	67	92
912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCATGT CACC	24	93
912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCCATG TCAC	72	94
912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCTGGA AGCC	0	95
912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATCTGG AAGC	0	96
912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGAGTG AACA	0	97
912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGGACC TGGA	77	98
912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGGGAC CTGG	60	99
912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTGGGA CCTG	41	100
912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGGCAT TTGG	44	101
912809	1523	1538	25286	25301	GTTCAGGCTGGA CCTG	49	102
912810	1547	1562	25310	25325	AGGTA CTTTATTG CCC	11	103
912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGTA CTTT ATTG	64	104
912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCACC	91	105

					TCTG		
912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTAGCA CCTC	88	106
912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTTAGC ACCT	53	107
912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAAGAT GGGA	80	108
912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACAAAG ATGG	45	109
912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCGGAG GTAG	15	110
912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCAGCT CAGA	85	111
912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTCAGC TCAG	79	112
912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTTTCA TAA	23	113
912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACCGCT GCAC	0	114
912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGTGCT GGAC	93	115
912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAGTTA AGTG	92	116
912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGAGTT AAGT	79	117
912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTAGA GTTA	92	118
912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTATTA GAGT	80	119
912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAACGCA TGCT	83	120
912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAACGC	78	121

					ATGC		
912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGACCC TCTG	17	122
912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGGACC CTCT	28	123
912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGGGAC CCTC	77	124
912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAAGGG ACCC	51	125
912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGGGCC ACGA	80	126
912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAGGG CCAC	90	127
912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATAGG GCCA	81	128
912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCTGAC CATT	82	129
912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGTCTG ACCA	31	130
912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAGTCT GACC	83	131
912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAACAGT CTGA	72	132
912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCTGGA ACAG	83	133
912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAGAA CCTC	96	134
912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCAAAC ACCT	16	135
912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGGCCA GCCT	70	136
912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCACACA	70	137

					TGGG		
912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAACTGC ACCC	0	138
912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTTGCA GAC	81	139
912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTAGTC AAG	91	140
912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGTAGT CAA	91	141
912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTGTTA CCC	85	142
912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATCTTG TTA	70	143
912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCATCT TGT	53	144
912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATCAT CTTG	80	145
912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTATCA TCTT	84	146
912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAGGTG TTCT	77	147
912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGTGAA AAAG	92	148
912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGTTAG GTG	88	149
912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTAGTT AGG	86	150
912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACATCTC ACT	55	151
912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACATCT CAC	89	152
912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACTAAC	27	153

					АТС		
912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTACTA ACA	79	154
912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCTACT AAC	81	155
912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGCCCT GCAC	41	156

Таблица 3

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
912864	2703	2718	26466	26481	TTCAAGTTGTGTG CTC	90	157
912865	2755	2770	26518	26533	GGGAGAAACTCA CTGA	37	158
912866	N/A	N/A	4416	4431	TGCTACTTGCCCC AGC	2	159
912867	N/A	N/A	4421	4436	CACAATGCTACT TGCC	87	160
912868	N/A	N/A	4584	4599	CCCAATGGCAGG GCTT	58	161
912869	N/A	N/A	4592	4607	TGCTCCTACCCA ATGG	46	162
912870	N/A	N/A	4766	4781	GACTTTTATTGTT GCT	95	163
912871	N/A	N/A	4883	4898	TTCTATACCAGA GTGA	89	164
912872	N/A	N/A	4884	4899	TTTCTATACCAGA	89	165

					GTG		
912873	N/A	N/A	5405	5420	GTAGATGGCCTT AATG	83	166
912876	N/A	N/A	6155	6170	TACATCCACGAC TTCG	94	167
912877	N/A	N/A	6156	6171	TTACATCCACGA CTTC	76	168
912880	N/A	N/A	6606	6621	GGAACATTCAGG GTTT	13	169
912881	N/A	N/A	6834	6849	ATTACTIONGGGTG CAGG	55	170
912884	N/A	N/A	6838	6853	GCAGATTACTTG GGTG	45	171
912885	N/A	N/A	6931	6946	TGCAGGACAGGT TCCT	30	172
912888	N/A	N/A	7549	7564	CACACTGGGTCA CCAC	55	173
912889	N/A	N/A	7552	7567	AGTCACACTGGG TCAC	61	174
912928	N/A	N/A	12273	12288	GGTATATGTTCCC AGG	87	175
912929	N/A	N/A	12314	12329	TATAACCACAGC CTGG	29	176
912932	N/A	N/A	12321	12336	CTGACTATATAA CCAC	81	177
912933	N/A	N/A	12666	12681	ATCTTAGTGGCT GGGT	91	178
912936	N/A	N/A	12767	12782	CTTACTATGGTA GAGT	88	179
912937	N/A	N/A	12768	12783	TCTTACTATGGTA GAG	74	180
912940	N/A	N/A	12835	12850	TGCATTGCATAG	97	181

					ССТТ		
912941	N/A	N/A	12836	12851	TTGCATTGCATA GCCT	96	182
912944	N/A	N/A	12907	12922	TGCTTATAAAGC ACAC	61	183
912945	N/A	N/A	12988	13003	GGAATAAGCCTC CACC	14	184
912948	N/A	N/A	14055	14070	GAAATCTGATTG CTTC	59	185
912949	N/A	N/A	14393	14408	ТАСТТАТСТГСТС АСТ	66	186
912952	N/A	N/A	14673	14688	ТСТСТТАГТГТСС ССА	90	187
			14707	14722			
912953	N/A	N/A	14674	14689	АТСТСТТАГТГТС ССС	92	188
			14708	14723			
912956	N/A	N/A	15284	15299	ТСАСАТТСАТГСТ ТГС	82	189
912957	N/A	N/A	15291	15306	GATAACCTCACA TTCA	0	190
912960	N/A	N/A	15712	15727	GAGCTAGGTGCT TCAC	6	191
912961	N/A	N/A	15753	15768	АТААСААСТГАА ССАС	85	192
912964	N/A	N/A	15937	15952	GTTATTAGCCAA ATGC	92	193
912965	N/A	N/A	16468	16483	GGAGACTTGGCA AGGT	87	194
912968	N/A	N/A	16960	16975	АТТСАТГАСАГС ССТТ	46	195
912969	N/A	N/A	17128	17143	АТСГАТТТТТСАГ АГТ	9	196
912972	N/A	N/A	17134	17149	АСАААСАТЦГАТ	52	197

					TTTT		
912973	N/A	N/A	17769	17784	CTCTTTAATGACC TCG	90	198
912976	N/A	N/A	18865	18880	GTCAGAGGCACT CACA	25	199
912977	N/A	N/A	18959	18974	AGCTATTATCTCC CAC	0	200
912980	N/A	N/A	19315	19330	AGTTTCTGGGCTT GCA	90	201
912981	N/A	N/A	19382	19397	GGCAATCACAAG AGAC	73	202
912984	N/A	N/A	20286	20301	AGAGGAAGCCCA ATCA	79	203
			20316	20331			
912985	N/A	N/A	20287	20302	CAGAGGAAGCCC AATC	93	204
			20317	20332			
912988	N/A	N/A	20658	20673	TAGAAATTGCAG TGCC	92	205
912989	N/A	N/A	20731	20746	TCCTATCCATATA TTG	55	206
912992	N/A	N/A	21408	21423	GCAATTCTAGAC ATGG	88	207
912993	N/A	N/A	21558	21573	AGGACTTACACC AAGA	86	208
912996	N/A	N/A	21936	21951	TTCCTAATAAGA GCCC	24	209
912997	N/A	N/A	21946	21961	GTCAAACATCTT CCTA	66	210
913000	N/A	N/A	22077	22092	AAAACCTGTAGGA TAGG	47	211
913001	N/A	N/A	22162	22177	GTTACATCCATA AAAC	0	212
913004	N/A	N/A	22169	22184	AGAGAATGTTAC	62	213

					ATCC		
913008	N/A	N/A	23083	23098	AAAGATTAATCA GGGC	61	214
913012	N/A	N/A	23788	23803	GTATTTACCTGG AGGC	0	215
913016	N/A	N/A	24426	24441	GGCCTATGATTTT CAG	0	216

Таблица 4

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
912874	N/A	N/A	5869	5884	ATACTTTTGGCA AGGC	96	217
912875	N/A	N/A	5870	5885	AATACTTTTGGC AAGG	91	218
912878	N/A	N/A	6159	6174	TGCTTACATCCAC GAC	12	219
912879	N/A	N/A	6296	6311	CATCATGTTGGTC TCG	54	220
912882	N/A	N/A	6835	6850	GATTACTIONTGGGT GCAG	39	221
912883	N/A	N/A	6837	6852	CAGATTACTIONTGG GTGC	69	222
912886	N/A	N/A	7083	7098	TTAATGGTGTTT TGG	87	223
912887	N/A	N/A	7478	7493	TCAAATGCCGGT ATTC	52	224
912890	N/A	N/A	7587	7602	GTGAACTTCAAC	56	225

					TTCC		
912930	N/A	N/A	12317	12332	CTATATAACCAC AGCC	77	226
912931	N/A	N/A	12319	12334	GACTATATAACC ACAG	92	227
912934	N/A	N/A	12670	12685	AATCATCTTAGT GGCT	91	228
912935	N/A	N/A	12765	12780	TACTATGGTAGA GTGG	80	229
912938	N/A	N/A	12786	12801	GTACATGGTCTG CAAA	84	230
912939	N/A	N/A	12787	12802	TGTACATGGTCT GCAA	57	231
912942	N/A	N/A	12843	12858	GCATGCATTGCA TTGC	16	232
912943	N/A	N/A	12885	12900	ACCAATCCTGTT AGAC	93	233
912946	N/A	N/A	13557	13572	GGAGACACCAAG CACC	42	234
912947	N/A	N/A	13751	13766	GCACTAAGTGTT AGAA	79	235
912950	N/A	N/A	14396	14411	GCTTACTTATCTG CTC	0	236
912951	N/A	N/A	14501	14516	GGAGATCCATCC TGCA	0	237
912954	N/A	N/A	14675	14690	CATCTCTTAGTGT CCC	92	238
			14709	14724			
912955	N/A	N/A	15122	15137	TCCTAATGTCCTC AAC	9	239
912958	N/A	N/A	15293	15308	AAGATAACCTCA CATT	33	240
912959	N/A	N/A	15294	15309	CAAGATAACCTC	22	241

					АСАТ		
912962	N/A	N/A	15754	15769	ТАТААСААСТГА АССА	82	242
912963	N/A	N/A	15856	15871	GCTTTAAAGCAG GACA	8	243
912966	N/A	N/A	16774	16789	AAAATTGTGGGT ТТАГ	68	244
912967	N/A	N/A	16850	16865	ATCATTTGGACC АТАГ	81	245
912970	N/A	N/A	17130	17145	ACATCGATTTTTC АГА	83	246
912971	N/A	N/A	17133	17148	CAAACATCGATT ТТТС	62	247
912974	N/A	N/A	17843	17858	GCTTTACAAGCT GGTC	0	248
912975	N/A	N/A	17879	17894	ATCTATGTTCTCC ТАГ	0	249
912978	N/A	N/A	19125	19140	ACCTAAAATGCT САСС	0	250
912979	N/A	N/A	19198	19213	CCAGACTACATG ССАС	79	251
912982	N/A	N/A	19446	19461	ТСТАСТАГГСАТ СТСТ	63	252
912983	N/A	N/A	19447	19462	ТТСТАСТАГГСАТ СТС	42	253
912986	N/A	N/A	20288	20303	TCAGAGGAAGCC СААТ	92	254
			20318	20333			
912987	N/A	N/A	20656	20671	GAAATTGCAGTG СССТ	92	255
912990	N/A	N/A	21393	21408	GCCAACCTATCA СТГА	60	256
912991	N/A	N/A	21400	21415	AGACATGGCCAA	32	257

					ССТА		
912994	N/A	N/A	21565	21580	TGAAATAAGGAC TTAC	67	258
912995	N/A	N/A	21934	21949	ССТААТААGAGC СССА	31	259
912998	N/A	N/A	22041	22056	GAAATCTGTCAG AGCA	33	260
912999	N/A	N/A	22072	22087	TGTAGGATAGGA CTAG	0	261
913002	N/A	N/A	22166	22181	GAATGTTACATC CATA	53	262
913003	N/A	N/A	22168	22183	GAGAATGTTACA TCCA	80	263
913005	N/A	N/A	22605	22620	GTGATAAATCTG CAAG	70	264
913006	N/A	N/A	23081	23096	AGATTAATCAGG GCCA	8	265
913007	N/A	N/A	23082	23097	AAGATTAATCAG GGCC	30	266
913009	N/A	N/A	23325	23340	GGTCACATGTGA GCCC	0	267
913010	N/A	N/A	23496	23511	CACTTCTGGTTCA AGA	13	268
913011	N/A	N/A	23580	23595	ССААТСТGATGA СТТС	80	269
913013	N/A	N/A	23790	23805	AAGTATTTACCT GGAG	0	270
913014	N/A	N/A	24028	24043	CACTCAAAGAGA CTCA	65	271
913015	N/A	N/A	24425	24440	GCCTATGATTTTC AGG	0	272
913017	N/A	N/A	24633	24648	CACTACTGCCCTC	50	273

					TTC		
913018	N/A	N/A	24983	24998	TGCTGGGCTGAT GTCA	0	274
913019	N/A	N/A	25150	25165	GGCATTTGGGAC CTGA	67	275

Таблица 5

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915343	1	16	2739	2754	GCCCCCTCGGA CCAT	0	276
915363	45	60	2783	2798	CCTCAGTGTCTCG GCC	0	277
915383	107	122	2845	2860	AATCGGCTCGGG TCCT	29	278
915403	190	205	2928	2943	GACAAGCTCCAG CCGC	64	279
915423	249	264	2987	3002	CGCTCAGGCAGC GGGT	0	280
915443	347	362	N/A	N/A	CTCCAGCGGGAT ACCG	6	281
915463	386	401	5960	5975	GGCCTTCCGCAC AAGA	0	282
915483	416	431	5990	6005	TGGATGGAAGAT GCCA	28	283
915503	452	467	6026	6041	GAGACCCTGTCTG GAGG	45	284
915523	488	503	6062	6077	GATGAGCTGGTG	70	285

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

					GACA		
915543	510	525	6084	6099	GAGAGATGCCTA TTTT	92	286
915563	559	574	6133	6148	GACCGAAAGTCA GACA	7	287
915603	697	712	11915	11930	GTTTTGGCATCAA TGA	94	288
915623	754	769	11972	11987	GA CTTGACTTTAG GGC	98	289
915643	827	842	12045	12060	CGAGAGAAGGTA GAGG	97	290
915663	879	894	13615	13630	CTCGAAGGCATA TCTC	66	291
915683	932	947	16052	16067	GGGCCTGTTGCA GATG	0	292
915703	985	1000	16105	16120	GGCATGGCGACC TCAG	6	293
915723	1037	1052	16157	16172	AGCCAAGGCAGC CGAC	0	294
915743	1132	1147	16252	16267	GCGAGCCTGGGC GAGA	0	295
915763	1177	1192	19017	19032	CTCATGTATCCAC CTT	88	296
915783	1229	1244	19069	19084	GGGCAGCATTAC ATAA	73	297
915803	1286	1301	23691	23706	AAGCCATGTCAC CAGT	34	298
915823	1348	1363	23753	23768	ACTCGAGTGAAC ACCT	12	299
915843	1405	1420	25168	25183	GCCTGTTGGCTGC TCA	1	300
915863	1473	1488	25236	25251	CTGCTGGACAGC	0	301

					ССТТ		
915883	1542	1557	25305	25320	CTTTATTGCCCAA GAA	72	302
915903	1601	1616	25364	25379	CAGACTCTTCTCT AGT	49	303
915923	1633	1648	25396	25411	AATCTGCTAGACT CGC	88	304
915943	1686	1701	25449	25464	CAGCAATGCGGA GGTA	80	305
915963	1768	1783	25531	25546	GAAAGGTTGCTT CCTA	84	306
915983	1789	1804	25552	25567	GTGCTGGACCGC TGCA	11	307
916003	1815	1830	25578	25593	AACGCATGCTGA TGTA	69	308
916023	1848	1863	25611	25626	GCTTCCTGGTGTC ATT	81	309
916043	1884	1899	25647	25662	GCCACGAAACAG TCAG	67	310
916063	1913	1928	25676	25691	CATGCTGGAACA GTCT	20	311
916083	1954	1969	25717	25732	AAGGCCCCCACC CATC	0	312
916103	1977	1992	25740	25755	TGGGCCAGCCTA CCCC	0	313
916123	2026	2041	25789	25804	GGAAGTGGGATC ATGC	55	314
916142	2100	2115	25863	25878	GTTATCATCTTTG CAG	57	315
916162	2139	2154	25902	25917	CTTGTTACCCCCG CCA	84	316
916182	2264	2279	26027	26042	TCTCACTGATTCA	83	317

					CAT		
916202	2624	2639	26387	26402	CCCTGCACACТА GATT	55	318
916222	2677	2692	26440	26455	GAGGCGGAAGCT CCTG	0	319
916242	2707	2722	26470	26485	CAGGTTCAAGTT GTGT	83	320
916282	N/A	N/A	4225	4240	AAATGTACGGAA TCTC	79	321
916302	N/A	N/A	4822	4837	GTGТАААСАТТТG TCC	74	322
916322	N/A	N/A	5414	5429	AGCTTTGGTGТАG ATG	49	323
916342	N/A	N/A	5801	5816	ТАCTATGGGAGC CACA	42	324
916362	N/A	N/A	6866	6881	TGAAATTGТАACT GCC	70	325
916382	N/A	N/A	7492	7507	TAGATCGGTGCT GTTC	27	326
916402	N/A	N/A	7785	7800	GTTATAGGCGAG AGCA	0	327
916562	N/A	N/A	12316	12331	TATATAACCACA GCCT	58	328
916582	N/A	N/A	12932	12947	ATAAGAGCTGTC TCCT	94	329
916602	N/A	N/A	13703	13718	CTAGТАААТGCTT GTC	96	217 5
916622	N/A	N/A	14177	14192	CTAATATTTCTAC AGC	0	331
916642	N/A	N/A	14672	14687	CTCTTAGTGТССC CAT	95	332
916662	N/A	N/A	15542	15557	TTCCATCACAAG	50	333

					GCCT		
916682	N/A	N/A	16317	16332	TCCATAATGCAC AAGA	71	334
916702	N/A	N/A	17223	17238	TGTAGCTGGTTG TGG	88	335
916722	N/A	N/A	18223	18238	AACAGCTACATC AGGC	44	336
916742	N/A	N/A	19249	19264	GGCATTGCACAT AGAC	74	337
916761	N/A	N/A	20410	20425	GTAAGCAATGCA GCCA	88	338
916781	N/A	N/A	20659	20674	TTAGAAATTGCA GTGC	91	339
916801	N/A	N/A	20989	21004	AGGTATTAAACT GCCA	25	340
916821	N/A	N/A	21506	21521	GTCCTAAGAGCA CTCA	57	341
916841	N/A	N/A	22603	22618	GATAAATCTGCA AGAG	49	342
916861	N/A	N/A	23472	23487	GGGACTTACACT GAAA	66	343
916881	N/A	N/A	24314	24329	GTCAACGCAGAC TGCT	33	344

Таблица 6

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915344	2	17	2740	2755	CGCCCCCTCGG	0	345

					АССА		
915364	46	61	2784	2799	GCCTCAGTGTCTC GGC	0	346
915384	108	123	2846	2861	GAATCGGCTCGG GTCC	49	347
915404	191	206	2929	2944	GGACAAGCTCCA GCCG	9	348
915424	250	265	2988	3003	TCGCTCAGGCAG CGGG	0	349
915444	348	363	N/A	N/A	GCTCCAGCGGGA TACC	0	350
915464	387	402	5961	5976	TGGCCTTCCGCA CAAG	0	351
915484	428	443	6002	6017	TAAGTTGAAGGA TGGA	96	352
915504	453	468	6027	6042	AGAGACCCTGTC GGAG	80	353
915524	489	504	6063	6078	AGATGAGCTGGT GGAC	81	354
915544	512	527	6086	6101	AAGAGAGATGCC TATT	77	355
915564	560	575	6134	6149	GGACCGAAAGTC AGAC	0	356
915604	700	715	11918	11933	GTTGTTTTGGCAT CAA	91	357
915624	755	770	11973	11988	GGACTTGACTTT AGGG	81	358
915644	828	843	12046	12061	TCGAGAGAAGGT AGAG	24	359
915664	880	895	13616	13631	CCTCGAAGGCAT ATCT	41	360
915684	952	967	16072	16087	GATGACTTCAGG	0	361

					ССТГ		
915704	987	1002	16107	16122	TGGGCATGGCGA ССТС	0	362
915724	1038	1053	16158	16173	CAGCCAAGGCAG ССГА	0	363
915744	1133	1148	16253	16268	AGCGAGCCTGGG СГАГ	0	364
915764	1179	1194	19019	19034	TGCTCATGTATCC АСС	56	365
915784	1230	1245	19070	19085	AGGGCAGCATTA САТА	69	366
915804	1293	1308	23698	23713	TATCTGGAAGCC АТГТ	6	367
915824	1349	1364	23754	23769	CACTCGAGTGAA САСС	0	368
915844	1406	1421	25169	25184	GGCCTGTTGGCT ГСТС	0	369
915864	1477	1492	25240	25255	GTCTCTGCTGGA САГС	0	370
915884	1545	1560	25308	25323	GТАСТТТАТТГСС САА	73	371
915904	1607	1622	25370	25385	GACTCACAGACT СТТС	92	372
915924	1634	1649	25397	25412	GAATCTGCTAGA СТСГ	65	373
915944	1687	1702	25450	25465	ACAGCAATGCGG АГГТ	83	374
915964	1769	1784	25532	25547	CGAAAGGTTGCT ТССТ	79	375
915984	1790	1805	25553	25568	AGTGCTGGACCG СТГС	38	376
916004	1816	1831	25579	25594	ТААСГСАТГСТГ	79	377

					ATGT		
916024	1849	1864	25612	25627	GGCTTCCTGGTGT CAT	73	378
916044	1885	1900	25648	25663	GGCCACGAAACA GTCA	40	379
916064	1914	1929	25677	25692	TCATGCTGGAAC AGTC	80	380
916084	1958	1973	25721	25736	TCACAAGGCCCC CACC	35	381
916104	1978	1993	25741	25756	ATGGGCCAGCCT ACCC	0	382
916124	2053	2068	25816	25831	CGAACTGCACCC CTTC	38	383
916143	2101	2116	25864	25879	GGTTATCATCTTT GCA	81	384
916163	2140	2155	25903	25918	TCTTGTTACCCCC GCC	84	385
916183	2265	2280	26028	26043	ATCTCACTGATTC ACA	86	386
916203	2625	2640	26388	26403	GCCCTGCACACT AGAT	65	387
916223	2678	2693	26441	26456	GGAGGCGGAAGC TCCT	0	388
916243	2709	2724	26472	26487	GCCAGGTTCAAG TTGT	62	389
916283	N/A	N/A	4226	4241	CAAATGTACGGA ATCT	52	390
916303	N/A	N/A	4864	4879	TACTTTAGGCTCC TGG	90	391
916323	N/A	N/A	5422	5437	AGCATTAGAGCT TTGG	75	392
916343	N/A	N/A	5803	5818	TCTACTATGGGA	89	393

					GCCA		
916363	N/A	N/A	6927	6942	GGACAGGTTTCCT TGGA	0	394
916383	N/A	N/A	7493	7508	CTAGATCGGTGC TGTT	14	395
916403	N/A	N/A	7786	7801	AGTTATAGGCGA GAGC	0	396
916563	N/A	N/A	12318	12333	ACTATATAACCA CAGC	90	397
916583	N/A	N/A	12936	12951	GACAATAAGAGC TGTC	0	398
916603	N/A	N/A	13704	13719	GCTAGTAAATGC TTGT	73	399
916623	N/A	N/A	14231	14246	ССААСТТТТАГТА ТТА	92	400
916643	N/A	N/A	14678	14693	AGCCATCTCTTA GTGT	50	401
916663	N/A	N/A	15566	15581	TCTGATGTCGAA GAGG	68	402
916683	N/A	N/A	16341	16356	TCCCATGTGGCA GTAC	0	403
916703	N/A	N/A	17239	17254	TCCAAATGCCCA ACTC	37	404
916723	N/A	N/A	18241	18256	GCAAATAATGTG CACA	22	405
916743	N/A	N/A	19250	19265	GGGCATTGCACA TAGA	59	406
916762	N/A	N/A	20413	20428	GTAGTAAGCAAT GCAG	69	407
916782	N/A	N/A	20660	20675	CTTAGAAATTGC AGTG	91	408
916802	N/A	N/A	21002	21017	АТТТТААСАГСТС	95	409

					AGG		
916822	N/A	N/A	21540	21555	TATGACATTTCA GAGT	88	410
916842	N/A	N/A	22629	22644	AGTACAAGCGCA GCCT	14	411
916862	N/A	N/A	23538	23553	ACAAGGACAAGC CCAC	37	412
916882	N/A	N/A	24339	24354	GAAGTAGCGGCA TCCC	68	413

Таблица 7

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915345	3	18	2741	2756	CCGCCCCCTCG GACC	0	414
915365	47	62	2785	2800	TGCCTCAGTGTCT CGG	0	415
915385	109	124	2847	2862	GGAATCGGCTCG GGTC	72	416
915405	193	208	2931	2946	AAGGACAAGCTC CAGC	41	417
915425	251	266	2989	3004	CTCGCTCAGGCA GCGG	0	418
915445	349	364	N/A	N/A	TGCTCCAGCGGG ATAC	0	419
915465	388	403	5962	5977	CTGGCCTTCCGC ACAA	16	420
915485	430	445	6004	6019	CTTAAGTTGAAG	27	421

					GATG		
915505	454	469	6028	6043	CAGAGACCCTGT CGGA	72	422
915525	492	507	6066	6081	CGGAGATGAGCT GGTG	92	423
915545	513	528	6087	6102	TAAGAGAGATGC CTAT	57	424
915565	561	576	6135	6150	TGGACCGAAAGT CAGA	0	425
915605	701	716	11919	11934	GGTTGTTTTGGCA TCA	97	426
915625	756	771	11974	11989	TGGACTIONACTTT AGG	93	427
915645	829	844	12047	12062	CTCGAGAGAAGG TAGA	0	428
915665	881	896	13617	13632	TCCTCGAAGGCA TATC	0	429
915685	953	968	16073	16088	GGATGACTTCAG GCCT	0	430
915705	988	1003	16108	16123	CTGGGCATGGCG ACCT	0	431
915725	1039	1054	16159	16174	ACAGCCAAGGCA GCCG	0	432
915745	1134	1149	16254	16269	TAGCGAGCCTGG GCGA	0	433
915765	1193	1208	19033	19048	CAAGTTGCAAAT CTTG	0	434
915785	1231	1246	19071	19086	CAGGGCAGCATT ACAT	74	435
915805	1300	1315	23705	23720	TCGGGCATATCT GGAA	21	436
915825	1350	1365	23755	23770	GCACTCGAGTGA	0	437

					АСАС		
915845	1407	1422	25170	25185	AGGCCTGTTGGC TGCT	0	438
915865	1480	1495	25243	25258	TTGGTCTCTGCTG GAC	21	439
915885	1546	1561	25309	25324	GGTACTTTATATGC CCA	62	440
915905	1609	1624	25372	25387	GTGACTCACAGA CTCT	81	441
915925	1635	1650	25398	25413	AGAATCTGCTAG ACTC	74	442
915945	1688	1703	25451	25466	CACAGCAATGCG GAGG	56	443
915965	1770	1785	25533	25548	GCGAAAGGTTGC TTCC	66	444
915985	1791	1806	25554	25569	AAGTGCTGGACC GCTG	71	445
916005	1817	1832	25580	25595	TTAACGCATGCT GATG	69	446
916025	1850	1865	25613	25628	GGGCTTCCTGGT GTCA	58	447
916045	1886	1901	25649	25664	GGGCCACGAAAC AGTC	9	448
916065	1915	1930	25678	25693	CTCATGCTGGAA CAGT	86	449
916085	1959	1974	25722	25737	ATCACAAGGCCC CCAC	82	450
916105	1979	1994	25742	25757	CATGGGCCAGCC TACC	0	451
916125	2054	2069	25817	25832	ACGAACTGCACC CCTT	84	452
916144	2102	2117	25865	25880	AGGTTATCATCTT	90	453

					TGC		
916164	2141	2156	25904	25919	ATCTTGTTACCCC CGC	88	454
916184	2266	2281	26029	26044	CATCTCACTGATT CAC	91	455
916204	2626	2641	26389	26404	TGCCCTGCACAC TAGA	47	456
916224	2680	2695	26443	26458	GAGGAGGCGGAA GCTC	0	457
916244	2710	2725	26473	26488	AGCCAGGTTCAA GTTG	71	458
916284	N/A	N/A	4227	4242	TCAAATGTACGG AATC	40	459
916304	N/A	N/A	4865	4880	GTACTTTAGGCTC CTG	89	460
916324	N/A	N/A	5429	5444	ACATATCAGCAT TAGA	87	461
916344	N/A	N/A	5804	5819	GTCTACTATGGG AGCC	90	462
916364	N/A	N/A	6966	6981	GAAGATGCATAG AGGA	0	463
916384	N/A	N/A	7550	7565	TCACACTGGGTC ACCA	43	464
916544	N/A	N/A	12135	12150	GGCAATCAGGGA GGCA	32	465
916564	N/A	N/A	12320	12335	TGACTATATAAC CACA	92	466
916584	N/A	N/A	12951	12966	CCCAATTGCCAC TAGG	83	467
916604	N/A	N/A	13718	13733	TCTTTACCAAGA CCGC	92	468
916624	N/A	N/A	14245	14260	GACAAATTCATC	87	469

					AACC		
916644	N/A	N/A	14778	14793	CTGTATCCAAAA GGCC	0	470
916664	N/A	N/A	15597	15612	ATACATAGCAGA GCCA	44	471
916684	N/A	N/A	16352	16367	CACCSTATCGCTC CCA	43	472
916704	N/A	N/A	17267	17282	AGTTATGTCTGA CTCA	72	473
916724	N/A	N/A	18254	18269	AATATACCCAC AGCA	40	474
916744	N/A	N/A	19288	19303	GTGCATGTGTGG CTTG	82	475
916763	N/A	N/A	20414	20429	TGTAGTAAGCAA TGCA	85	476
916783	N/A	N/A	20724	20739	CATATATTGCGG ATGA	24	477
916803	N/A	N/A	21005	21020	GTTATTTTAACAG CTC	95	478
916823	N/A	N/A	21561	21576	ATAAGGACTTAC ACCA	83	479
916843	N/A	N/A	22679	22694	CAGCATGCAACC ACCC	8	480
916863	N/A	N/A	23550	23565	TGGGATGCTAGG ACAA	72	481
916883	N/A	N/A	24340	24355	GGAAGTAGCGGC ATCC	0	482

Таблица 8

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915346	25	40	2763	2778	CATTCCCAGCGC GACG	0	483
915366	52	67	2790	2805	TACCCTGCCTCAG TGT	0	484
915386	112	127	2850	2865	TCGGGAATCGGC TCGG	26	485
915406	195	210	2933	2948	CGAAGGACAAGC TCCA	69	486
915426	252	267	2990	3005	GCTCGCTCAGGC AGCG	0	487
915446	350	365	N/A	N/A	CTGCTCCAGCGG GATA	0	488
915466	389	404	5963	5978	CCTGGCCTTCCGC ACA	40	489
915486	431	446	6005	6020	GCTTAAGTTGAA GGAT	88	490
915506	455	470	6029	6044	GCAGAGACCCTG TCGG	32	491
915526	493	508	6067	6082	CCGGAGATGAGC TGGT	4	492
915546	514	529	6088	6103	GTAAGAGAGATG CCTA	94	493
915566	562	577	6136	6151	TTGGACCGAAAG TCAG	56	494
915606	702	717	11920	11935	TGGTTGTTTTGGC ATC	99	495
915626	757	772	11975	11990	GTGGACTTGACTT TAG	89	496

915646	830	845	12048	12063	TCTCGAGAGAAG GTAG	0	497
915666	882	897	13618	13633	ATCCTCGAAGGC ATAT	0	498
915686	956	971	16076	16091	TGAGGATGACTT CAGG	10	499
915706	989	1004	16109	16124	GCTGGGCATGGC GACC	10	500
915726	1064	1079	16184	16199	TAGCAGCTCATCT CCC	67	501
915746	1135	1150	16255	16270	GTAGCGAGCCTG GGCG	0	502
915766	1196	1211	19036	19051	TAGCAAGTTGCA AATC	78	503
915786	1232	1247	19072	19087	ACAGGGCAGCAT TACA	87	504
915806	1302	1317	23707	23722	CGTCGGGCATAT CTGG	53	505
915826	1352	1367	23757	23772	CAGCACTCGAGT GAAC	24	506
915846	1408	1423	25171	25186	GAGGCCTGTTGG CTGC	0	507
915866	1508	1523	25271	25286	GAGGATGGACCG CGGG	0	508
915886	1549	1564	25312	25327	GCAGGTA CTTTAT TGC	0	509
915906	1610	1625	25373	25388	AGTGA C T C A C A G A C T C	35	510
915926	1636	1651	25399	25414	AAGAATCTGCTA GACT	69	511
915946	1689	1704	25452	25467	ACACAGCAATGC GGAG	69	512

915966	1771	1786	25534	25549	GGCGAAAGGTTG CTTC	58	513
915986	1792	1807	25555	25570	TAAGTGCTGGAC CGCT	70	514
916006	1818	1833	25581	25596	ATTAACGCATGC TGAT	73	515
916026	1851	1866	25614	25629	TGGGCTTCCTGGT GTC	71	516
916046	1887	1902	25650	25665	AGGGCCACGAAA CAGT	61	517
916066	1917	1932	25680	25695	ACCTCATGCTGG AACA	81	518
916086	1960	1975	25723	25738	CATCACAAGGCC CCCA	48	519
916106	1980	1995	25743	25758	ACATGGGCCAGC CTAC	54	520
916126	2055	2070	25818	25833	GACGAACTGCAC CCCT	77	521
916145	2105	2120	25868	25883	TCAAGGTTATCAT CTT	89	522
916165	2142	2157	25905	25920	CATCTTGTTACCC CCG	89	523
916185	2270	2285	26033	26048	СТААСАТСТСАС GAT	66	524
916205	2627	2642	26390	26405	ATGCCCTGCACA CTAG	62	525
916225	2681	2696	26444	26459	AGAGGAGGCGGA AGCT	25	526
916245	2711	2726	26474	26489	AAGCCAGGTTCA AGTT	83	527
916285	N/A	N/A	4240	4255	АТТАГГАСААГА TTCA	75	528

916305	N/A	N/A	4866	4881	TGТАСТТТТАGGCT CCT	93	529
916325	N/A	N/A	5430	5445	AACATATCAGCA TTAG	85	530
916345	N/A	N/A	5839	5854	CAAGGATGCCAC CAAC	84	531
916365	N/A	N/A	6974	6989	TCATTATGGAAG ATGC	0	532
916385	N/A	N/A	7602	7617	TTAACAACCCTGT CAG	1	533
916545	N/A	N/A	12151	12166	GТАACTGGTAGC TCCT	93	534
916565	N/A	N/A	12338	12353	ACCATACTGCA CCCC	79	535
916585	N/A	N/A	12957	12972	GCCTATCCCAATT GCC	70	536
916605	N/A	N/A	13719	13734	GTCTTTACCAAG ACCG	23	537
916625	N/A	N/A	14248	14263	AACGACAAATTC ATCA	84	538
916645	N/A	N/A	14788	14803	TGCAATCCCCCTG TAT	17	539
916665	N/A	N/A	15598	15613	AATACATAGCAG AGCC	68	540
916685	N/A	N/A	16366	16381	TGTCATGGTTGCC TCA	70	541
916705	N/A	N/A	17273	17288	ATAAGGAGTTAT GTCT	80	542
916725	N/A	N/A	18255	18270	GAATATACCCCA CAGC	58	543
916745	N/A	N/A	19295	19310	GTTACAGGTGCA TGTG	75	544

916764	N/A	N/A	20435	20450	AGTCATCTGGAG TCAC	69	545
916784	N/A	N/A	20756	20771	TCAGACAACCCA CTGA	24	546
916804	N/A	N/A	21046	21061	AGGAATCTGAAT CCTA	0	547
916824	N/A	N/A	21640	21655	GATAATTTCTAG AGC	29	548
916844	N/A	N/A	22699	22714	GAAATAAGTGCT CAGG	73	549
916864	N/A	N/A	23582	23597	CTCCAATCTGATG ACT	53	550
916884	N/A	N/A	24347	24362	GAATTCAGGAAG TAGC	50	551

Таблица 9

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915347	26	41	2764	2779	GCATTCCCAGCG CGAC	0	552
915367	58	73	2796	2811	GCTCTTACCCTG CCT	9	553
915387	113	128	2851	2866	ATCGGGAATCGG CTCG	28	554
915407	198	213	2936	2951	CCGCGAAGGACA AGCT	0	555
915427	253	268	2991	3006	TGCTCGCTCAGGC AGC	0	556

915447	351	366	N/A	N/A	TCTGCTCCAGCGG GAT	1	557
915467	391	406	5965	5980	CTCCTGGCCTTCC GCA	29	558
915487	433	448	6007	6022	TTGCTTAAGTTGA AGG	94	559
915507	456	471	6030	6045	TGCAGAGACCCT GTCG	31	560
915527	494	509	6068	6083	GCCGGAGATGAG CTGG	0	561
915547	515	530	6089	6104	GGTAAGAGAGAT GCCT	0	562
915567	563	578	6137	6152	TTTGGACCGAAA GTCA	0	563
915607	703	718	11921	11936	ATGGTTGTTTTGG CAT	35	564
915627	758	773	11976	11991	CGTGGACTTGACT TTA	85	565
915647	831	846	12049	12064	CTCTCGAGAGAA GGTA	7	566
915667	883	898	13619	13634	TATCCTCGAAGG CATA	0	567
915687	959	974	16079	16094	TTCTGAGGATGA CTTC	39	568
915707	996	1011	16116	16131	TTGCCAGCTGG GCAT	0	569
915727	1065	1080	16185	16200	CTAGCAGCTCATC TCC	58	570
915747	1136	1151	16256	16271	TGTAGCGAGCCT GGGC	16	571
915767	1197	1212	19037	19052	GTAGCAAGTTGC AAAT	80	572

915787	1233	1248	19073	19088	TACAGGGCAGCA TTAC	71	573
915807	1316	1331	23721	23736	CAACCACAGGAC ATCG	0	574
915827	1353	1368	23758	23773	TCAGCACTCGAG TGAA	0	575
915847	1409	1424	25172	25187	GGAGGCCTGTTG GCTG	0	576
915867	1509	1524	25272	25287	TGAGGATGGACC GCGG	14	577
915887	1553	1568	25316	25331	ACCAGCAGGTAC TTTA	29	578
915907	1611	1626	25374	25389	AAGTGA CTCACA GACT	29	579
915927	1637	1652	25400	25415	AAAGAATCTGCT AGAC	60	580
915947	1690	1705	25453	25468	TACACAGCAATG CGGA	69	581
915967	1772	1787	25535	25550	AGGCGAAAGGTT GCTT	0	582
915987	1793	1808	25556	25571	TTAAGTGCTGGA CCGC	82	583
916007	1819	1834	25582	25597	AATTAACGCATG CTGA	61	584
916027	1864	1879	25627	25642	GGACCCTCTGCA CTGG	43	585
916047	1888	1903	25651	25666	TAGGGCCACGAA ACAG	80	586
916067	1918	1933	25681	25696	AACCTCATGCTG GAAC	72	587
916087	1961	1976	25724	25739	CCATCACAAGGC CCCC	63	588

916107	1981	1996	25744	25759	CACATGGGCCAG CCTA	74	589
916127	2056	2071	25819	25834	GGACGAACTGCA CCCC	5	590
916146	2106	2121	25869	25884	GTCAAGGTTATC ATCT	88	591
916166	2143	2158	25906	25921	TCATCTTGTTACC CCC	90	592
916186	2272	2287	26035	26050	TACTAACATCTCA CTG	1	593
916206	2628	2643	26391	26406	AATGCCCTGCAC ACTA	56	594
916226	2682	2697	26445	26460	GAGAGGAGGCGG AAGC	10	595
916246	2712	2727	26475	26490	TAAGCCAGGTTC AAGT	81	596
916286	N/A	N/A	4244	4259	TTTCATTAGGACA AGA	61	597
916306	N/A	N/A	4867	4882	GTGTACTTTAGGC TCC	97	598
916326	N/A	N/A	5431	5446	GAACATATCAGC ATTA	52	599
916346	N/A	N/A	5872	5887	GTAATACTTTTGG CAA	75	600
916366	N/A	N/A	7069	7084	GGTATTACAAATT ATC	10	601
916386	N/A	N/A	7603	7618	CTTAACAACCCTG TCA	0	602
916546	N/A	N/A	12152	12167	AGTAACTGGTAG CTCC	88	603
916566	N/A	N/A	12343	12358	СТААТАСССАТАС TGC	84	604

916586	N/A	N/A	12966	12981	AACTTTGCAGCCT ATC	85	605
916606	N/A	N/A	13739	13754	AGAACTAAGGCA AATC	85	606
916626	N/A	N/A	14257	14272	GTCTTGGCCAAC GACA	0	607
916646	N/A	N/A	14793	14808	CAGGATGCAATC CCCC	45	608
916666	N/A	N/A	15601	15616	GCCAATACATAG CAGA	75	609
916686	N/A	N/A	16630	16645	GTCCATGAAATC CAGG	0	610
916706	N/A	N/A	17293	17308	TCTCTTAGGGCAC CTC	87	611
916726	N/A	N/A	18256	18271	TGAATATACCCC ACAG	24	612
916746	N/A	N/A	19337	19352	AGCTCTAGGAGT CCCC	63	613
916765	N/A	N/A	20513	20528	CCAGATTGAGTCT CCT	91	614
916785	N/A	N/A	20775	20790	AATCAAGTGCCC TCCA	73	615
916805	N/A	N/A	21211	21226	TGTAGCTGTGTGG TGG	85	616
916825	N/A	N/A	21760	21775	TACCATGATCAG GTCA	0	617
916845	N/A	N/A	22713	22728	GTAAAGATGTGA GTGA	85	618
916865	N/A	N/A	23606	23621	GTTTACAAAAGC TGCC	17	619
916885	N/A	N/A	24375	24390	TGAACTCCGGCTC AGT	0	620

Таблица 10

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Но мер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915348	28	43	2766	2781	GGGCATTCCCAG CGCG	0	621
915368	59	74	2797	2812	CGCTCTCTACCC TGCC	0	622
915388	114	129	2852	2867	GATCGGGAATCG GCTC	32	623
915408	199	214	2937	2952	CCCGCGAAGGAC AAGC	6	624
915428	275	290	3013	3028	GTCGCGGAGGAG GTGC	0	625
915448	352	367	N/A	N/A	GTCTGCTCCAGC GGGA	4	626
915468	392	407	5966	5981	ACTCCTGGCCTT CCGC	87	627
915488	434	449	6008	6023	CTTGCTTAAGTT GAAG	0	628
915508	457	472	6031	6046	TTGCAGAGACCC TGTC	63	629
915528	495	510	6069	6084	TGCCGGAGATGA GCTG	0	630
915548	516	531	6090	6105	TGGTAAGAGAGA TGCC	18	631
915568	564	579	6138	6153	CTTTGGACCGAA AGTC	10	632

915608	704	719	11922	11937	GATGGTTGTTTT GGCA	98	633
915628	772	787	11990	12005	ACATGAAGAAAG TTCG	41	634
915648	832	847	12050	12065	GCTCTCGAGAGA AGGT	55	635
915668	884	899	13620	13635	ATATCCTCGAAG GCAT	33	636
915688	962	977	16082	16097	CCCTTCTGAGGA TGAC	11	637
915708	998	1013	16118	16133	GTTTGCCAGCT GGGC	0	638
915728	1067	1082	16187	16202	GTCTAGCAGCTC ATCT	68	639
915748	1137	1152	16257	16272	CTGTAGCGAGCC TGGG	0	640
915768	1198	1213	19038	19053	GGTAGCAAGTTG CAAA	90	641
915788	1234	1249	19074	19089	GTACAGGGCAGC ATTA	69	642
915808	1317	1332	23722	23737	GCAACCACAGGA CATC	51	643
915828	1354	1369	23759	23774	ATCAGCACTCGA GTGA	0	644
915848	1410	1425	25173	25188	GGGAGGCCTGTT GGCT	17	645
915868	1510	1525	25273	25288	CTGAGGATGGAC CGCG	53	646
915888	1554	1569	25317	25332	CACCAGCAGGTA CTTT	0	647
915908	1612	1627	25375	25390	CAAGTGA CTAC AGAC	91	648

915928	1639	1654	25402	25417	TGAAAGAATCTG CTAG	59	649
915948	1691	1706	25454	25469	CTACACAGCAAT GCGG	20	650
915968	1773	1788	25536	25551	CAGGCGAAAGGT TGCT	60	651
915988	1794	1809	25557	25572	GTTAAGTGCTGG ACCG	86	652
916008	1820	1835	25583	25598	GAATTAACGCAT GCTG	88	653
916028	1865	1880	25628	25643	GGGACCCTCTGC ACTG	0	654
916048	1889	1904	25652	25667	ATAGGGCCACGA AACA	75	655
916068	1919	1934	25682	25697	GAACCTCATGCT GGAA	72	656
916088	1962	1977	25725	25740	CCCATCACAAGG CCCC	37	657
916108	1984	1999	25747	25762	TCACACATGGGC CAGC	84	658
916128	2079	2094	25842	25857	CTGACAGGCAGT GTCG	10	659
916147	2107	2122	25870	25885	AGTCAAGGTTAT CATC	81	660
916167	2144	2159	25907	25922	ATCATCTTGTTA CCCC	88	661
916187	2276	2291	26039	26054	ATTCTACTAACA TCTC	90	662
916207	2629	2644	26392	26407	GAATGCCCTGCA CACT	72	663
916227	2691	2706	26454	26469	GCTCCAGTGGAG AGGA	14	664

916247	2713	2728	26476	26491	АТААGСCAGGТТ СААG	88	665
916287	N/A	N/A	4308	4323	GТGAGAAACAАА СCСТ	92	666
916307	N/A	N/A	4882	4897	ТCТAТACCAGAG TGAG	84	667
916327	N/A	N/A	5514	5529	AGGAATGAGTCT CCCA	17	668
916347	N/A	N/A	5873	5888	GGTAATACTTTT GGCA	70	669
916367	N/A	N/A	7106	7121	CGCTTATGAAAG CATC	0	670
916387	N/A	N/A	7605	7620	CCCTTAACAACC CTGT	28	671
916547	N/A	N/A	12167	12182	TTTGATTGTGCA GACA	98	672
916567	N/A	N/A	12345	12360	TCCTAATACCCA TACT	74	673
916587	N/A	N/A	12969	12984	ACAAACTTTGCA GCCT	95	674
916607	N/A	N/A	13742	13757	GTTAGAACTAAG GCAA	94	675
916627	N/A	N/A	14301	14316	GAGCAGATAAAT ACAC	91	676
916647	N/A	N/A	14892	14907	TGGTATCTCGCT TCCT	0	677
916667	N/A	N/A	15613	15628	TAAAGCCACGCA GCCA	46	678
916687	N/A	N/A	16656	16671	CCAGATGCAGGA CCCC	0	679
916707	N/A	N/A	17326	17341	AAACTAATGCAC CTGG	43	680

916727	N/A	N/A	18257	18272	CTGAATATACCC CACA	75	681
916747	N/A	N/A	19360	19375	AGCTGCTATGTG AGGC	12	682
916766	N/A	N/A	20520	20535	TCAGTAACCAGA TTGA	25	683
916786	N/A	N/A	20778	20793	TTTAATCAAGTG CCCT	81	684
916806	N/A	N/A	21216	21231	CAGGATGTAGCT GTGT	84	685
916826	N/A	N/A	21887	21902	TAAGATCCCATC TTAC	13	686
916846	N/A	N/A	22739	22754	AAAGTAAACACC CACC	42	687
916866	N/A	N/A	23625	23640	GCTTACAACACT ACCC	57	688
916886	N/A	N/A	24393	24408	GTAATGGGAGCC AGGC	38	689

Таблица 11

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915349	29	44	2767	2782	AGGGCATTCCCA GCGC	0	690
915369	60	75	2798	2813	GCGCTCTTACCC TGC	23	691
915389	115	130	2853	2868	GGATCGGGAATC GGCT	54	692

915409	200	215	2938	2953	GCCCGCGAAGGA CAAG	32	693
915429	276	291	3014	3029	CGTCGCGGAGGA GGTG	0	694
915449	364	379	5938	5953	AGGACCTGCAGA GTCT	21	695
915469	394	409	5968	5983	CGACTCCTGGCC TTCC	59	696
915489	435	450	6009	6024	ACTTGCTTAAGTT GAA	86	697
915509	466	481	6040	6055	GGGAGGCATTTG CAGA	57	698
915529	496	511	6070	6085	TTGCCGGAGATG AGCT	40	699
915549	518	533	6092	6107	TCTGGTAAGAGA GATG	61	700
915569	565	580	6139	6154	TCTTTGGACCGA AAGT	9	701
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	99	702
915629	776	791	11994	12009	GTCCACATGAAG AAAG	32	703
915649	833	848	12051	12066	AGCTCTCGAGAG AAGG	36	704
915669	885	900	13621	13636	AATATCCTCGAA GGCA	55	705
915689	969	984	16089	16104	GATCCATCCCTTC TGA	20	706
915709	999	1014	16119	16134	TGTTTGCCAGCT GGG	5	707
915729	1077	1092	16197	16212	GACGCAGGTGGT CTAG	0	708

915749	1138	1153	N/A	N/A	GCTGTAGCGAGC CTGG	71	709
915769	1200	1215	19040	19055	TGGGTAGCAAGT TGCA	81	710
915789	1235	1250	19075	19090	GGTACAGGGCAG CATT	88	711
915809	1318	1333	23723	23738	TGCAACCACAGG ACAT	40	712
915829	1355	1370	23760	23775	CATCAGCACTCG AGTG	0	713
915849	1424	1439	25187	25202	CTCAGGTGTGCA TGGG	61	714
915869	1511	1526	25274	25289	CCTGAGGATGGA CCGC	70	715
915889	1556	1571	25319	25334	AGCACCAGCAGG TACT	35	716
915909	1613	1628	25376	25391	TCAAGTGACTCA CAGA	84	717
915929	1645	1660	25408	25423	CACCTCTGAAAG AATC	89	718
915949	1692	1707	25455	25470	ACTACACAGCAA TGCG	33	719
915969	1774	1789	25537	25552	ACAGGCGAAAGG TTGC	88	720
915989	1795	1810	25558	25573	AGTTAAGTGCTG GACC	84	721
916009	1823	1838	25586	25601	GCTGAATTAACG CATG	67	722
916029	1866	1881	25629	25644	AGGGACCCTCTG CACT	15	723
916049	1890	1905	25653	25668	AATAGGGCCACG AAAC	52	724

916069	1920	1935	25683	25698	AGAACCTCATGC TGGA	85	725
916089	1963	1978	25726	25741	CCCCATCACAAG GCCC	20	726
916109	1985	2000	25748	25763	ATCACACATGGG CCAG	72	727
916129	2080	2095	25843	25858	CCTGACAGGCAG TGTC	15	728
916148	2108	2123	25871	25886	TAGTCAAGGTТА TCAT	87	729
916168	2146	2161	25909	25924	TTATCATCTTGTT ACC	82	730
916188	2279	2294	26042	26057	CTTATTCTACTAA CAT	87	731
916208	2630	2645	26393	26408	TGAATGCCCTGC ACAC	68	732
916228	2692	2707	26455	26470	TGCTCCAGTGGA GAGG	80	733
916248	2726	2741	26489	26504	GTCCCTGCAGAA AATA	0	734
916288	N/A	N/A	4337	4352	AGCATACCACAC CCCA	75	735
916308	N/A	N/A	5086	5101	GGACATGCTCAG CAGC	68	736
916328	N/A	N/A	5533	5548	TGCTGTAGGCCT CAGC	0	737
916348	N/A	N/A	5874	5889	TGGTAATACTTTT GGC	86	738
916368	N/A	N/A	7132	7147	GTAAATGGAGTC CTTC	80	739
916388	N/A	N/A	7612	7627	CATAATCCCCTTA ACA	32	740

916548	N/A	N/A	12195	12210	ТТААССАТСААГ GACA	77	741
916568	N/A	N/A	12665	12680	ТСТТАГТГГСТГ GGTA	85	742
916588	N/A	N/A	12973	12988	ССТААССААСТТ TGCA	32	743
916608	N/A	N/A	13749	13764	АСТААГТГТТАГ ААСТ	76	744
916628	N/A	N/A	14338	14353	СТГСАГТАТСССТ AGC	0	745
916648	N/A	N/A	15012	15027	ТСССАТССГГТСАТ TTC	45	746
916668	N/A	N/A	15682	15697	GAAАССАСТАТС ATCA	62	747
916688	N/A	N/A	16671	16686	GТААТАГГССАА GTCC	0	748
916708	N/A	N/A	17327	17342	САААСТААТГСА ССТГ	66	749
916728	N/A	N/A	18332	18347	ССААТАТСАТАГ СТГА	85	750
916748	N/A	N/A	19376	19391	САСААГАГАСТГ GACC	64	751
916767	N/A	N/A	20551	20566	ТАСТАТГГГГАТГ AGTA	0	752
916787	N/A	N/A	20779	20794	ТТТТААТСААГТГ ССС	38	753
916807	N/A	N/A	21218	21233	GGCAGGATGТАГ СТГТ	63	754
916827	N/A	N/A	21947	21962	AGTCAAACATCT TCCT	50	755
916847	N/A	N/A	22759	22774	САГАСТААСТТА СТАА	77	756

916867	N/A	N/A	23626	23641	AGCTTACAACAC ТАСС	13	757
916887	N/A	N/A	24505	24520	ATGCTACGGGCT СТСА	0	758

Таблица 12

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915350	30	45	2768	2783	CAGGGCATTCCC AGCG	0	759
915370	82	97	2820	2835	CAGCTCCGCCCG GCGC	14	760
915390	130	145	2868	2883	TTAGGATCTGGG TCGG	88	761
915410	201	216	2939	2954	AGCCCGCGAAGG АСAA	0	762
915430	295	310	3033	3048	GCGCCGAACAAC ATGC	0	763
915450	366	381	5940	5955	AGAGGACCTGCA GAGT	83	764
915470	395	410	5969	5984	CCGACTCCTGGC CTTC	68	765
915490	436	451	6010	6025	AACTTGCTTAAG TTGA	41	766
915510	467	482	6041	6056	CGGGAGGCATTT GCAG	44	767
915530	497	512	6071	6086	TTTGCCGGAGAT GAGC	92	768

915550	519	534	6093	6108	CTCTGGTAAGAG AGAT	20	769
915570	566	581	6140	6155	GTCTTTGGACCG AAAG	19	770
915590	627	642	7857	7872	GAGGGATAAGGC CACT	83	771
915610	706	721	11924	11939	GTGATGGTTGTTT TGG	97	772
915630	782	797	12000	12015	GGTGATGTCCAC ATGA	87	773
915650	834	849	12052	12067	AAGCTCTCGAGA GAAG	44	774
915670	887	902	13623	13638	CAAATATCCTCG AAGG	0	775
915690	970	985	16090	16105	GGATCCATCCCTT CTG	0	776
915710	1003	1018	16123	16138	CTCATGTTTGCCC AGC	68	777
915730	1078	1093	16198	16213	AGACGCAGGTGG TCTA	0	778
915750	1139	1154	N/A	N/A	TGCTGTAGCGAG CCTG	56	779
915770	1201	1216	19041	19056	ATGGGTAGCAAG TTGC	79	780
915790	1247	1262	19087	19102	TTCCACAGGCAG GGTA	48	781
915810	1320	1335	23725	23740	ACTGCAACCACA GGAC	22	782
915830	1356	1371	23761	23776	ACATCAGCACTC GAGT	0	783
915850	1427	1442	25190	25205	CTGCTCAGGTGT GCAT	10	784

915870	1512	1527	25275	25290	ACCTGAGGATGG ACCG	69	785
915890	1557	1572	25320	25335	CAGCACCAGCAG GTAC	62	786
915910	1617	1632	25380	25395	CTCCTCAAGTGA CTCA	83	787
915930	1648	1663	25411	25426	TAGCACCTCTGA AAGA	55	788
915950	1693	1708	25456	25471	CACTACACAGCA ATGC	74	789
915970	1775	1790	25538	25553	CACAGGCGAAAG GTTG	72	790
915990	1797	1812	25560	25575	AGAGTTAAGTGC TGGA	92	791
916010	1824	1839	25587	25602	AGCTGAATTAAC GCAT	0	792
916030	1867	1882	25630	25645	AAGGGACCCTCT GCAC	38	793
916050	1891	1906	25654	25669	TAATAGGGCCAC GAAA	53	794
916070	1921	1936	25684	25699	AAGAACCTCATG CTGG	24	795
916090	1964	1979	25727	25742	CCCCATCACAA GGCC	24	796
916110	1986	2001	25749	25764	GATCACACATGG GCCA	0	797
916130	2081	2096	25844	25859	ACCTGACAGGCA GTGT	54	798
916149	2109	2124	25872	25887	GTAGTCAAGGTT ATCA	87	799
916169	2154	2169	25917	25932	TAAGTAGATTAT CATC	79	800

916189	2282	2297	26045	26060	AGGCTTATTCTAC ТАА	85	801
916209	2631	2646	26394	26409	GTGAATGCCCTG САСА	59	802
916229	2693	2708	26456	26471	GTGCTCCAGTGG АГАГ	54	803
916249	2727	2742	26490	26505	GGTCCCTGCAGA АААТ	38	804
916289	N/A	N/A	4338	4353	AAGCATAACCACA СССС	79	805
916309	N/A	N/A	5278	5293	AATCTTGGGATG САСА	95	806
916329	N/A	N/A	5569	5584	CATCATGGCTTCC АГТ	79	807
916349	N/A	N/A	5879	5894	TGGGATGGTAAT АСТТ	0	808
916369	N/A	N/A	7134	7149	AAGTAAATGGAG ТССТ	5	809
916389	N/A	N/A	7615	7630	TTGCATAATCCCC ТТА	33	810
916409	N/A	N/A	8165	8180	ТТААСТАГАТСА СТГА	58	811
916429	N/A	N/A	9109	9124	ТССТААТГСГАГ ТССС	86	812
916449	N/A	N/A	9522	9537	TGCTGCTGGGTG САСТ	45	813
916469	N/A	N/A	10199	10214	GGTGATGACACA ГСАТ	94	814
916489	N/A	N/A	10382	10397	GCCATGTACAAC ТТТТ	52	815
916509	N/A	N/A	11152	11167	ТАСААТТТГСГАС АГАГ	71	816

916529	N/A	N/A	11546	11561	ACCTATAGGAGT GCCC	35	817
916549	N/A	N/A	12204	12219	TTATTTCCGTAA CCA	97	818
916569	N/A	N/A	12672	12687	AGAATCATCTTA GTGG	94	819
916589	N/A	N/A	12989	13004	CGGAATAAGCCT CCAC	0	820
916609	N/A	N/A	13752	13767	GGCACTAAGTGT TAGA	57	821
916629	N/A	N/A	14375	14390	TCTCACAAGGCT GGCA	84	822
916649	N/A	N/A	15137	15152	GCCATACCGGCT CCCT	30	823
916669	N/A	N/A	15691	15706	GGCCTTACAGAA ACCA	15	824
916689	N/A	N/A	16672	16687	AGTAATAGGCCA AGTC	16	825
916709	N/A	N/A	17328	17343	ACAAACTAATGC ACCT	42	826
916729	N/A	N/A	18333	18348	TCCAATATCATA GCTG	32	827
916749	N/A	N/A	19445	19460	CTACTAGGCATC TCTA	32	828
916768	N/A	N/A	20553	20568	CTTACTATGGGA TGAG	83	829
916788	N/A	N/A	20808	20823	TAATATTCAGAC CAGG	94	830
916808	N/A	N/A	21252	21267	CCATGCATGGCA CAGT	4	831
916828	N/A	N/A	21968	21983	AGACAGGAATCC AACC	0	832

916848	N/A	N/A	22767	22782	GGACATGACAGA СТАА	96	833
916868	N/A	N/A	23637	23652	GCAGACACAACA GCTT	40	834
916888	N/A	N/A	24507	24522	CCATGCTACGGG CTCT	0	835

Таблица 13

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915351	33	48	2771	2786	GGCCAGGGCATT CCCA	0	836
915371	83	98	2821	2836	GCAGCTCCGCCC GGCG	2	837
915391	132	147	2870	2885	GGTTAGGATCTG GGTC	54	838
915411	222	237	2960	2975	GGTAGAAGCCCA GGAA	57	839
915431	321	336	3059	3074	CGACGCAGTGCA ACGC	49	840
915451	368	383	5942	5957	TGAGAGGACCTG CAGA	0	841
915471	400	415	5974	5989	ATGTTCCGACTCC TGG	82	842
915491	437	452	6011	6026	GAACTTGCTTAA GTTG	23	843
915511	468	483	6042	6057	CCGGGAGGCATT TGCA	0	844

915531	498	513	6072	6087	TTTTGCCGGAGA TGAG	84	845
915551	520	535	6094	6109	ACTCTGGTAAGA GAGA	5	846
915571	567	582	6141	6156	CGTCTTTGGACC GAAA	64	847
915611	708	723	11926	11941	CGGTGATGGTTG TTTT	98	848
915631	783	798	12001	12016	TGGTGATGTCCA CATG	0	849
915651	835	850	12053	12068	AAAGCTCTCGAG AGAA	35	850
915671	890	905	13626	13641	ATCCAAATATCC TCGA	42	851
915691	971	986	16091	16106	AGGATCCATCCC TTCT	0	852
915711	1005	1020	16125	16140	GACTCATGTTTGC CCA	73	853
915731	1079	1094	16199	16214	GAGACGCAGGTG GTCT	0	854
915751	1140	1155	N/A	N/A	GTGCTGTAGCGA GCCT	0	855
915771	1202	1217	19042	19057	AATGGGTAGCAA GTTG	80	856
915791	1248	1263	19088	19103	ATTCCACAGGCA GGGT	37	857
915811	1327	1342	23732	23747	GTCACCCACTGC AACC	52	858
915831	1357	1372	23762	23777	CACATCAGCACT CGAG	29	859
915851	1429	1444	25192	25207	TCCTGCTCAGGT GTGC	2	860

915871	1513	1528	25276	25291	GACCTGAGGATG GACC	20	861
915891	1558	1573	25321	25336	TCAGCACCAGCA GGTA	68	862
915911	1620	1635	25383	25398	CGCCTCCTCAAG TGAC	48	863
915931	1652	1667	25415	25430	ACTTTAGCACCTC TGA	93	864
915951	1695	1710	25458	25473	GTCACTACACAG CAAT	84	865
915971	1776	1791	25539	25554	GCACAGGCGAAA GGTT	74	866
915991	1798	1813	25561	25576	TAGAGTTAAGTG CTGG	84	867
916011	1825	1840	25588	25603	CAGCTGAATTA CGCA	0	868
916031	1868	1883	25631	25646	TAAGGGACCCTC TGCA	54	869
916051	1892	1907	25655	25670	TTAATAGGGCCA CGAA	75	870
916071	1922	1937	25685	25700	TAAGAACCTCAT GCTG	56	871
916091	1965	1980	25728	25743	CCCCCATCACA AGGC	9	872
916111	1987	2002	25750	25765	AGATCACACATG GGCC	26	873
916131	2084	2099	25847	25862	ACCACCTGACAG GCAG	80	874
916150	2110	2125	25873	25888	AGTAGTCAAGGT TATC	92	875
916170	2174	2189	25937	25952	TGAAAAAGGTGT TCTA	49	876

916190	2283	2298	26046	26061	AAGGCTTATTCT ACTA	79	877
916210	2633	2648	26396	26411	AGGTGAATGCCC TGCA	71	878
916230	2694	2709	26457	26472	TGTGCTCCAGTG GAGA	75	879
916250	2728	2743	26491	26506	TGGTCCCTGCAG AAAA	79	880
916290	N/A	N/A	4397	4412	TGCCTACTGGCTC ACA	14	881
916310	N/A	N/A	5279	5294	AAATCTTGGGAT GCAC	94	882
916330	N/A	N/A	5572	5587	TGACATCATGGC TTCC	93	883
916350	N/A	N/A	6158	6173	GCTTACATCCAC GACT	0	884
916370	N/A	N/A	7135	7150	CAAGTAAATGGA GTCC	77	885
916390	N/A	N/A	7620	7635	ATCTATTGCATA ATCC	86	886
916550	N/A	N/A	12205	12220	TTTATTTCCGTTA ACC	96	887
916570	N/A	N/A	12694	12709	TTCTTGACCGTGT TTC	98	888
916590	N/A	N/A	12990	13005	CCGGAATAAGCC TCCA	47	889
916610	N/A	N/A	13822	13837	TGTACAATGGGA CGGA	69	890
916630	N/A	N/A	14418	14433	ATCGACACAGCA TCAC	92	891
916650	N/A	N/A	15138	15153	TGCCATACCGGC TCCC	0	892

916670	N/A	N/A	15758	15773	GGTTTATAААСАА СТGA	89	893
916690	N/A	N/A	16722	16737	GCCTTGAGGTGG GTGG	0	894
916710	N/A	N/A	17512	17527	AGTCATGGGATG TGCA	58	895
916730	N/A	N/A	18395	18410	ATGTTTGGAAAGT CGCC	92	896
916750	N/A	N/A	19473	19488	AAGGATCCTGCT TCTA	9	897
916769	N/A	N/A	20554	20569	GCTTACTATGGG ATGA	62	898
916789	N/A	N/A	20809	20824	GTAATATTCAGA CCAG	96	2177
916809	N/A	N/A	21254	21269	ATCCATGCATGG CACA	72	900
916829	N/A	N/A	21979	21994	GTCAGACACGGA GACA	0	901
916849	N/A	N/A	23110	23125	GGCTTTTGAAGG AGAG	84	902
916869	N/A	N/A	23787	23802	TATTTACCTGGA GGCG	0	903
916889	N/A	N/A	24612	24627	CAAATCGGATCT TTGC	44	904

Таблица 14

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
-------------------------	--	-----------------------------------	--	-----------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------

915352	34	49	2772	2787	CGGCCAGGGCAT TCCC	0	905
915372	86	101	2824	2839	GCAGCAGCTCCG CCCG	48	906
915392	135	150	2873	2888	GCGGGTTAGGAT CTGG	25	907
915412	225	240	2963	2978	CGTGGTAGAAGC CCAG	2	908
915432	322	337	3060	3075	CCGACGCAGTGC AACG	31	909
915452	371	386	5945	5960	ATCTGAGAGGAC CTGC	72	910
915472	401	416	5975	5990	AATGTTCCGACT CCTG	77	911
915492	438	453	6012	6027	GGAACTTGCTTA AGTT	55	912
915512	469	484	6043	6058	GCCGGGAGGCAT TTGC	3	913
915532	499	514	6073	6088	ATTTTGCCGGAG ATGA	86	914
915552	521	536	6095	6110	CACTCTGGTAAG AGAG	8	915
915612	709	724	11927	11942	ACGGTGATGGTT GTTT	87	916
915632	787	802	12005	12020	AGCTTGGTGATG TCCA	38	917
915652	836	851	12054	12069	AAAAGCTCTCGA GAGA	0	918
915672	891	906	13627	13642	CATCCAAATATC CTCG	82	919
915692	972	987	16092	16107	CAGGATCCATCC CTTC	0	920

915712	1006	1021	16126	16141	AGACTCATGTTT GCCC	77	921
915732	1081	1096	16201	16216	CTGAGACGCAGG TGGT	87	922
915752	1141	1156	N/A	N/A	AGTGCTGTAGCG AGCC	1	923
915772	1203	1218	19043	19058	TAATGGGTAGCA AGTT	77	924
915792	1257	1272	19097	19112	CAATGGCAGATT CCAC	56	925
915812	1328	1343	23733	23748	GGTCACCCACTG CAAC	58	926
915832	1358	1373	23763	23778	ACACATCAGCAC TCGA	66	927
915852	1430	1445	25193	25208	GTCCTGCTCAGG TGTG	52	928
915872	1518	1533	25281	25296	GGCTGGACCTGA GGAT	0	929
915892	1570	1585	25333	25348	GTGGAGAGCCCC TCAG	47	930
915912	1621	1636	25384	25399	TCGCCTCCTCAA GTGA	8	931
915932	1654	1669	25417	25432	AAACTTTAGCAC CTCT	90	932
915952	1696	1711	25459	25474	GGTCACTACACA GCAA	82	933
915972	1777	1792	25540	25555	TGCACAGGCGAA AGGT	64	934
915992	1799	1814	25562	25577	TTAGAGTTAAGT GCTG	91	935
916012	1826	1841	25589	25604	CCAGCTGAATTA ACGC	32	936

916032	1869	1884	25632	25647	GTAAGGGACCCT CTGC	73	937
916052	1894	1909	25657	25672	CATTAATAGGGC CACG	81	938
916072	1923	1938	25686	25701	CTAAGAACCTCA TGCT	70	939
916092	1966	1981	25729	25744	ACCCCCATCAC AAGG	30	940
916112	1988	2003	25751	25766	AAGATCACACAT GGGC	86	941
916132	2085	2100	25848	25863	GACCACCTGACA GGCA	61	942
916151	2111	2126	25874	25889	TAGTAGTCAAGG TTAT	88	943
916171	2176	2191	25939	25954	GGTGAAAAAGGT GTTC	84	944
916191	2284	2299	26047	26062	TAAGGCTTATTCT ACT	76	945
916211	2634	2649	26397	26412	GAGGTGAATGCC CTGC	0	946
916231	2695	2710	26458	26473	GTGTGCTCCAGT GGAG	87	947
916251	2729	2744	26492	26507	CTGGTCCCTGCA GAAA	67	948
916291	N/A	N/A	4419	4434	CAATGCTACTTG CCCC	68	949
916311	N/A	N/A	5280	5295	TAAATCTTGGGA TGCA	94	950
916331	N/A	N/A	5576	5591	ACAATGACATCA TGGC	97	951
916351	N/A	N/A	6165	6180	GCAAAGTGTТА CATC	0	952

916371	N/A	N/A	7172	7187	GTTAGACGCGCC AGGC	7	953
916391	N/A	N/A	7624	7639	TCTCATCTATTGC ATA	0	954
916551	N/A	N/A	12206	12221	TTTTATTTCCGTT AAC	73	955
916571	N/A	N/A	12714	12729	TAAACTACCGAA CGCA	96	956
916591	N/A	N/A	12991	13006	CCCGGAATAAGC CTCC	47	957
916611	N/A	N/A	13823	13838	CTGTACAATGGG ACGG	23	958
916631	N/A	N/A	14422	14437	TCCCATCGACAC AGCA	95	959
916651	N/A	N/A	15206	15221	GGAATATTGCCA GGTA	95	960
916671	N/A	N/A	15759	15774	TGGTTTATAACA ACTG	29	961
916691	N/A	N/A	16746	16761	ATTAGGAGAGGT CTCA	55	962
916711	N/A	N/A	17602	17617	CTTGATAGTGAA TGTG	90	963
916731	N/A	N/A	18859	18874	GGCACTCACAAA AGCG	10	964
916751	N/A	N/A	20182	20197	CCSTATGTTCTAC TTT	54	965
916770	N/A	N/A	20572	20587	CAACATCTCTAG CTGG	82	966
916790	N/A	N/A	20810	20825	GGTAATATTCAG ACCA	0	967
916810	N/A	N/A	21265	21280	TGAAGCTACAGA TCCA	74	968

916830	N/A	N/A	22042	22057	GGAAATCTGTCA GAGC	18	969
916850	N/A	N/A	23142	23157	GAATCTAGGAAG GCGA	77	970
916870	N/A	N/A	23789	23804	AGTATTTACCTG GAGG	0	971
916890	N/A	N/A	24738	24753	AGCCTTAGGAAG CCTC	16	972

Таблица 15

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сЕт-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915353	35	50	2773	2788	TCGGCCAGGGCA TTCC	0	973
915373	87	102	2825	2840	CGCAGCAGCTCC GCCC	0	974
915393	136	151	2874	2889	CGCGGGTTAGGA TCTG	0	975
915413	239	254	2977	2992	GCGGGTCGCCCC GACG	0	976
915433	325	340	3063	3078	ACGCCGACGCAG TGCA	0	977
915453	372	387	5946	5961	GATCTGAGAGGA CCTG	24	978
915473	402	417	5976	5991	CAATGTTCCGAC TCCT	73	979
915493	441	456	6015	6030	GGAGGAACTTGC TTAA	87	980

915513	470	485	6044	6059	GGCCGGGAGGCA TTTG	0	981
915533	500	515	6074	6089	TATTTTGCCGGA GATG	75	982
915553	522	537	6096	6111	ACACTCTGGTAA GAGA	0	983
915613	710	725	11928	11943	CACGGTGATGGT TGTT	64	984
915633	788	803	12006	12021	GAGCTTGGTGAT GTCC	74	985
915653	837	852	12055	12070	CAAAAGCTCTCG AGAG	0	986
915673	892	907	13628	13643	GCATCCAAATAT CCTC	81	987
915693	973	988	16093	16108	TCAGGATCCATC CCTT	10	988
915713	1007	1022	16127	16142	CAGACTCATGTTT GCC	0	989
915733	1082	1097	16202	16217	GCTGAGACGCAG GTGG	64	990
915753	1142	1157	N/A	N/A	CAGTGCTGTAGC GAGC	0	991
915773	1204	1219	19044	19059	CTAATGGGTAGC AAGT	72	992
915793	1258	1273	19098	19113	GCAATGGCAGAT TCCA	57	993
915813	1329	1344	23734	23749	AGGTCACCCACT GCAA	56	994
915833	1359	1374	23764	23779	GACACATCAGCA CTCG	43	995
915853	1431	1446	25194	25209	AGTCCTGCTCAG GTGT	66	996

915873	1525	1540	25288	25303	AAGTTCAGGCTG GACC	54	997
915893	1571	1586	25334	25349	GGTGGAGAGCCC CTCA	0	998
915913	1622	1637	25385	25400	CTCGCCTCCTCAA GTG	52	999
915933	1660	1675	25423	25438	GATGGGAAACTT TAGC	85	100 0
915953	1697	1712	25460	25475	GGGTCACTACAC AGCA	78	100 1
915973	1778	1793	25541	25556	CTGCACAGGCGA AAGG	35	100 2
915993	1800	1815	25563	25578	ATTAGAGTTAAG TGCT	63	100 3
916013	1827	1842	25590	25605	ACCAGCTGAATT AACG	66	100 4
916033	1873	1888	25636	25651	GTCAGTAAGGGA CCCT	52	100 5
916053	1897	1912	25660	25675	GACCATTAATAG GGCC	51	100 6
916073	1924	1939	25687	25702	TCTAAGAACCTC ATGC	55	100 7
916093	1967	1982	25730	25745	TACCCCCATCA CAAG	15	100 8
916113	1990	2005	25753	25768	ACAAGATCACAC ATGG	72	100 9
916133	2086	2101	25849	25864	AGACCACCTGAC AGGC	79	101 0
916152	2112	2127	25875	25890	TTAGTAGTCAAG GTТА	84	101 1
916172	2177	2192	25940	25955	AGGTGAAAAAGG TGTT	88	101 2

916192	2285	2300	26048	26063	TTAAGGCTTATTC TAC	82	101 3
916212	2635	2650	26398	26413	TGAGGTGAATGC CCTG	58	101 4
916232	2696	2711	26459	26474	TGTGTGCTCCAGT GGA	89	101 5
916252	2730	2745	26493	26508	GCTGGTCCCTGC AGAA	44	101 6
916272	N/A	N/A	3328	3343	GGGACGCACGAG AGTC	0	101 7
916292	N/A	N/A	4432	4447	GTCAATAGCTTC ACAA	86	101 8
916312	N/A	N/A	5281	5296	ATAAATCTTGGG ATGC	92	101 9
916332	N/A	N/A	5577	5592	CACAATGACATC ATGG	95	102 0
916352	N/A	N/A	6170	6185	GATAAGCAAAC GCTT	19	102 1
916372	N/A	N/A	7192	7207	GAGGATGCAACT GGCT	84	102 2
916392	N/A	N/A	7644	7659	TCGGACTTCAGG CCCA	0	102 3
916552	N/A	N/A	12208	12223	CCTTTTATTTCCG TTA	97	102 4
916572	N/A	N/A	12745	12760	GCATACTAAAAC CACC	85	102 5
916592	N/A	N/A	13375	13390	GACTTTGCAGGC ACCC	92	102 6
916612	N/A	N/A	13909	13924	TGACATCCCAGT TCAA	30	102 7
916632	N/A	N/A	14427	14442	TACTTTCCCATCG ACA	81	102 8

916652	N/A	N/A	15207	15222	AGGAATATTGCC AGGT	88	102 9
916672	N/A	N/A	15768	15783	GGTTAGTGTTGG TTTA	92	103 0
916692	N/A	N/A	16790	16805	CATTCGATGGAG GTTC	58	103 1
916712	N/A	N/A	17629	17644	GGCGGATTTCCC CACT	11	103 2
916732	N/A	N/A	18894	18909	TAAAATACGCCC GTCC	7	103 3
916752	N/A	N/A	20183	20198	TCCCTATGTTCTA CTT	32	103 4
916771	N/A	N/A	20574	20589	ATCAACATCTCT AGCT	46	103 5
916791	N/A	N/A	20811	20826	GGGTAATATTCA GACC	43	103 6
916811	N/A	N/A	21313	21328	TTTACTAGAGAC TCTG	69	103 7
916831	N/A	N/A	22071	22086	GTAGGATAGGAC TAGA	45	103 8
916851	N/A	N/A	23219	23234	ATAAATGCCTGA CCAC	64	103 9
916871	N/A	N/A	23861	23876	TGTTTCTAGAATG TCG	68	104 0
916891	N/A	N/A	24873	24888	GCSTATCAGTTTC CCC	0	104 1

Таблица 16

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 2,	SEQ ID NO: 2,	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле	SE Q
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	--------------------------------	--------------	---------

ния	стартов ый сайт	стоп-са йт	стартов ый сайт	стоп-са йт		ния PNPLA3	ID NO
915354	36	51	2774	2789	CTCGGCCAGGGC ATTC	0	104 2
915374	89	104	2827	2842	TCCGCAGCAGCT CCGC	60	104 3
915394	137	152	2875	2890	GCGCGGGTTAGG ATCT	0	104 4
915414	240	255	2978	2993	AGCGGGTCGCCC CGAC	21	104 5
915434	337	352	3075	3090	ATACCGGAGAGG ACGC	85	104 6
915454	374	389	5948	5963	AAGATCTGAGAG GACC	24	104 7
915474	403	418	5977	5992	CCAATGTTCCGA CTCC	95	104 8
915494	442	457	6016	6031	CGGAGGAACTTG CTTA	93	104 9
915514	471	486	6045	6060	TGGCCGGGAGGC ATTT	0	105 0
915534	501	516	6075	6090	CTATTTTGCCGGA GAT	87	105 1
915554	523	538	6097	6112	GACACTCTGGTA AGAG	26	105 2
915614	711	726	11929	11944	ACACGGTGATGG TTGT	46	105 3
915634	791	806	12009	12024	ACTGAGCTTGGT GATG	87	105 4
915654	838	853	12056	12071	ACAAAAGCTCTC GAGA	0	105 5
915674	900	915	13636	13651	ACCTGAATGCAT ССАА	93	105 6

915694	974	989	16094	16109	CTCAGGATCCAT CCCT	43	105 7
915714	1008	1023	16128	16143	CCAGACTCATGT TTGC	0	105 8
915734	1083	1098	16203	16218	TGCTGAGACGCA GGTG	50	105 9
915754	1143	1158	N/A	N/A	TCAGTGCTGTAG CGAG	42	106 0
915774	1208	1223	19048	19063	TATCCTAATGGG TAGC	53	106 1
915794	1260	1275	19100	19115	TCGCAATGGCAG ATTC	67	106 2
915814	1333	1348	23738	23753	TGTGAGGTCACC CACT	0	106 3
915834	1360	1375	23765	23780	AGACACATCAGC ACTC	24	106 4
915854	1432	1447	25195	25210	CAGTCCTGCTCA GGTG	54	106 5
915874	1526	1541	25289	25304	GAAGTTCAGGCT GGAC	75	106 6
915894	1572	1587	25335	25350	AGGTGGAGAGCC CCTC	0	106 7
915914	1623	1638	25386	25401	ACTCGCCTCCTCA AGT	0	106 8
915934	1661	1676	25424	25439	AGATGGGAAACT TTAG	84	106 9
915954	1724	1739	25487	25502	GGCTGGGATCCT CCAC	24	107 0
915974	1779	1794	25542	25557	GCTGCACAGGCG AAAG	56	107 1
915994	1801	1816	25564	25579	TATTAGAGTTAA GTGC	75	107 2

916014	1828	1843	25591	25606	AACCAGCTGAAT ТААС	55	107 3
916034	1875	1890	25638	25653	CAGTCAGTAAGG GACC	70	107 4
916054	1898	1913	25661	25676	TGACCATTAATA GGGC	74	107 5
916074	1925	1940	25688	25703	TTCTAAGAACCT CATG	22	107 6
916094	1968	1983	25731	25746	CTACCCCCCATC АСAA	0	107 7
916114	1992	2007	25755	25770	CCACAAGATCAC ACAT	0	107 8
916134	2087	2102	25850	25865	CAGACCACCTGA CAGG	78	107 9
916153	2113	2128	25876	25891	TTTAGTAGTCAA GGTT	93	108 0
916173	2178	2193	25941	25956	TAGGTGAAAAG GTGT	89	108 1
916193	2306	2321	26069	26084	ACCCAACCGATT TTTT	61	108 2
916213	2636	2651	26399	26414	CTGAGGTGAATG CCCT	73	108 3
916233	2697	2712	26460	26475	TTGTGTGCTCCAG TGG	92	108 4
916253	2746	2761	26509	26524	TCACTGACCATG TGGG	16	108 5
916273	N/A	N/A	3362	3377	CTTCATGCACGG GCGC	37	108 6
916293	N/A	N/A	4462	4477	GCATAATCTCCT GCCT	0	108 7
916313	N/A	N/A	5284	5299	GCCATAAATCTT GGGA	37	108 8

916333	N/A	N/A	5605	5620	СТТТАТТСААТГТ GGC	97	217 3
916353	N/A	N/A	6529	6544	ТАСААСТГССТГ TGTT	0	109 0
916373	N/A	N/A	7218	7233	АААГСТТССГСА ААСА	51	109 1
916393	N/A	N/A	7657	7672	СТААСАТАСАСС СТСГ	0	109 2
916553	N/A	N/A	12225	12240	АГСТТСТГГГАС ААГС	10	109 3
916573	N/A	N/A	12746	12761	GGCATACTAAAA CCAC	55	109 4
916593	N/A	N/A	13397	13412	TTGAATGTCACC CTTC	91	109 5
916613	N/A	N/A	13914	13929	AGTCATGACATC CCAG	93	109 6
916633	N/A	N/A	14442	14457	TCTCATTGGCACC TGT	86	109 7
916653	N/A	N/A	15252	15267	CCSTATCAGATG CCCT	81	109 8
916673	N/A	N/A	15799	15814	CATATCTGGTTTC ATG	0	109 9
916693	N/A	N/A	16842	16857	GACCATAGCACT GTCT	0	110 0
916713	N/A	N/A	17737	17752	АТТААТСТГГТС АТАТ	0	110 1
916733	N/A	N/A	18898	18913	ТССАТААААТАС GCCC	69	110 2
916753	N/A	N/A	20195	20210	GAAAGATGGAAT TCCC	86	110 3
916772	N/A	N/A	20604	20619	TACGATCATCATT ATT	91	110 4

916792	N/A	N/A	20841	20856	GTATTAGCTCAA TATT	0	110 5
916812	N/A	N/A	21314	21329	GTTTACTAGAGA CTCT	64	110 6
916832	N/A	N/A	22080	22095	GTAAAAACTGTA GGAT	0	110 7
916852	N/A	N/A	23220	23235	GATAAATGCCTG ACCA	29	110 8
916872	N/A	N/A	24011	24026	CCGACGGGAAGT CTTC	0	110 9
916892	N/A	N/A	24874	24889	GGCSTATCAGTTT CCC	0	111 0

Таблица 17

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915355	37	52	2775	2790	TCTCGGCCAGGG CATT	0	111 1
915375	90	105	2828	2843	ATCCGCAGCAGC TCCG	52	111 2
915395	138	153	2876	2891	GGCGCGGGTTAG GATC	0	111 3
915415	241	256	2979	2994	CAGCGGGTCGCC CCGA	8	111 4
915435	338	353	3076	3091	GATACCGGAGAG GACG	30	111 5
915455	378	393	5952	5967	GCACAAGATCTG AGAG	72	111 6

915475	405	420	5979	5994	TGCCAATGTTCC GACT	0	111 7
915495	443	458	6017	6032	TCGGAGGAACTT GCTT	69	111 8
915515	472	487	6046	6061	TTGGCCGGGAGG CATT	9	111 9
915535	502	517	6076	6091	CCTATTTTGCCGG AGA	96	112 0
915555	524	539	6098	6113	AGACACTCTGGT AAGA	2	112 1
915615	712	727	11930	11945	GACACGGTGATG GTTG	32	112 2
915635	792	807	12010	12025	GACTGAGCTTGG TGAT	93	112 3
915655	839	854	12057	12072	GACAAAAGCTCT CGAG	40	112 4
915675	901	916	13637	13652	AACCTGAATGCA TCCA	92	112 5
915695	975	990	16095	16110	CCTCAGGATCCA TCCC	0	112 6
915715	1011	1026	16131	16146	AATCCAGACTCA TGTT	67	112 7
915735	1088	1103	16208	16223	CAGGATGCTGAG ACGC	86	112 8
915755	1144	1159	N/A	N/A	CTCAGTGCTGTA GCGA	25	112 9
915775	1209	1224	19049	19064	TTATCCTAATGG GTAG	23	113 0
915795	1261	1276	19101	19116	ATCGCAATGGCA GATT	0	113 1
915815	1337	1352	23742	23757	CACCTGTGAGGT CACC	35	113 2

915835	1361	1376	23766	23781	CAGACACATCAG CACT	54	113 3
915855	1433	1448	25196	25211	CCAGTCCTGCTC AGGT	23	113 4
915875	1530	1545	25293	25308	AGAAGAAGTTCA GGCT	81	113 5
915895	1574	1589	25337	25352	AAAGGTGGAGAG CCCC	76	113 6
915915	1624	1639	25387	25402	GACTCGCCTCCTC AAG	75	113 7
915935	1674	1689	25437	25452	GGTAGCTGCACA AAGA	76	113 8
915955	1726	1741	25489	25504	GAGGCTGGGATC CTCC	0	113 9
915975	1780	1795	25543	25558	CGCTGCACAGGC GAAA	0	114 0
915995	1805	1820	25568	25583	GATGTATTAGAG TTAA	82	114 1
916015	1829	1844	25592	25607	CAACCAGCTGAA TTAA	59	114 2
916035	1876	1891	25639	25654	ACAGTCAGTAAG GGAC	81	114 3
916055	1899	1914	25662	25677	CTGACCATTAAT AGGG	49	114 4
916075	1929	1944	25692	25707	GTCATTCTAAGA ACCT	81	114 5
916095	1969	1984	25732	25747	CCTACCCCCATC ACA	21	114 6
916115	1995	2010	25758	25773	ACCCACAAGAT CACA	0	114 7
916135	2088	2103	25851	25866	GCAGACCACCTG ACAG	44	114 8

916154	2131	2146	25894	25909	CCCCGCCATGGA GACG	68	114 9
916174	2180	2195	25943	25958	GTTAGGTGAAAA AGGT	90	115 0
916194	2308	2323	26071	26086	GCACCCAACCGA TTTT	83	115 1
916214	2637	2652	26400	26415	GCTGAGGTGAAT GCCC	52	115 2
916234	2698	2713	26461	26476	GTTGTGTGCTCCA GTG	88	115 3
916254	2747	2762	26510	26525	CTCACTGACCAT GTGG	13	115 4
916274	N/A	N/A	3524	3539	GCAAATCGGCC CTCG	3	115 5
916294	N/A	N/A	4463	4478	GGCATAATCTCC TGCC	0	115 6
916314	N/A	N/A	5324	5339	TGGCATGCAAGA CCAC	0	115 7
916334	N/A	N/A	5606	5621	ACTTTATTCAATG TGG	95	115 8
916354	N/A	N/A	6556	6571	GTTTATGTCACTC TGG	68	115 9
916374	N/A	N/A	7245	7260	GAACAGACAAGT GCTG	38	116 0
916394	N/A	N/A	7658	7673	ACTAACATACAC CCTC	31	116 1
916554	N/A	N/A	12249	12264	ATAATCAGGGTG GTGC	0	116 2
916574	N/A	N/A	12747	12762	AGGCATACTAAA ACCA	47	116 3
916594	N/A	N/A	13500	13515	GAATCATGCAAG CTCT	50	116 4

916614	N/A	N/A	13996	14011	ТАААСТААГГГТ САСА	37	116 5
916634	N/A	N/A	14497	14512	АТССАТССТГСАТ GAG	76	116 6
916654	N/A	N/A	15254	15269	GGCCCTATCAGA TGCC	0	116 7
916674	N/A	N/A	15802	15817	СТАСАТАТСТГГТ TTC	0	116 8
916694	N/A	N/A	16844	16859	TGGACCATAGCA CTGT	60	116 9
916714	N/A	N/A	17738	17753	TATTAATCTGGTC ATA	18	117 0
916734	N/A	N/A	18926	18941	ССАСТТТАСТСТГ TTG	64	117 1
916754	N/A	N/A	20210	20225	ААСТАТГССТАГ AACG	43	117 2
916773	N/A	N/A	20606	20621	ТТТАСГАТСАТСА ТТА	77	117 3
916793	N/A	N/A	20842	20857	TGTATTAGCTCA ATAT	0	117 4
916813	N/A	N/A	21319	21334	TGGGAGTTTACT AGAG	66	117 5
916833	N/A	N/A	22118	22133	AGAGAGTACTCT TGGA	11	117 6
916853	N/A	N/A	23222	23237	СТГАТАААТГССТ TGAC	78	117 7
916873	N/A	N/A	24038	24053	АТСААТГССТГСА СТСА	88	117 8
916893	N/A	N/A	24889	24904	АСГААТСССТГГ AGGG	0	117 9

Таблица 18

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915356	38	53	2776	2791	GTCTCGGCCAGG GCAT	0	1180
915376	93	108	2831	2846	CTGATCCGCAGC AGCT	28	1181
915396	165	180	2903	2918	CGTACATGGCGG CGGC	0	1182
915416	242	257	2980	2995	GCAGCGGGTTCG CCCG	0	1183
915436	339	354	3077	3092	GGATACCGGAGA GGAC	64	1184
915456	379	394	5953	5968	CGCACAAGATCT GAGA	79	1185
915476	406	421	5980	5995	ATGCCAATGTTC CGAC	83	1186
915496	444	459	6018	6033	GTCGGAGGAACT TGCT	35	1187
915516	473	488	6047	6062	ATTGGCCGGGAG GCAT	0	1188
915536	503	518	6077	6092	GCCTATTTTGCCG GAG	77	1189
915556	525	540	6099	6114	CAGACACTCTGG TAAG	62	1190
915616	730	745	11948	11963	TACTCCCATAG AAGG	8	1191
915636	794	809	12012	12027	TAGACTGAGCTT	90	119

					GGTG		2
915656	840	855	12058	12073	GGACAAAAGCTC TCGA	60	119 3
915676	902	917	13638	13653	GAACCTGAATGC ATCC	72	119 4
915696	978	993	16098	16113	CGACCTCAGGAT CCAT	0	119 5
915716	1012	1027	16132	16147	GAATCCAGACTC ATGT	0	119 6
915736	1089	1104	16209	16224	GCAGGATGCTGA GACG	55	119 7
915756	1145	1160	N/A	N/A	ACTCAGTGCTGT AGCG	12	119 8
915776	1210	1225	19050	19065	ATTATCCTAATG GGTA	28	119 9
915796	1262	1277	19102	19117	AATCGCAATGGC AGAT	0	120 0
915816	1339	1354	23744	23759	AACACCTGTGAG GTCA	56	120 1
915836	1365	1380	23770	23785	GGAGCAGACACA TCAG	53	120 2
915856	1434	1449	25197	25212	GCCAGTCCTGCT CAGG	21	120 3
915876	1531	1546	25294	25309	AAGAAGAAGTTC AGGC	85	120 4
915896	1575	1590	25338	25353	GAAAGGTGGAGA GCCC	78	120 5
915916	1626	1641	25389	25404	TAGACTCGCCTC CTCA	32	120 6
915936	1676	1691	25439	25454	GAGGTAGCTGCA CAAA	91	120 7
915956	1737	1752	25500	25515	AACTCAGCTCAG	46	120

					AGGC		8
915976	1781	1796	25544	25559	CCGCTGCACAGG CGAA	0	120 9
915996	1807	1822	25570	25585	CTGATGTATTAG AGTT	93	121 0
916016	1830	1845	25593	25608	CCAACCAGCTGA ATTA	21	121 1
916036	1877	1892	25640	25655	AACAGTCAGTAA GGGA	82	121 2
916056	1900	1915	25663	25678	TCTGACCATTAAT AGG	13	121 3
916076	1930	1945	25693	25708	TGTCATTCTAAG AACC	40	121 4
916096	1970	1985	25733	25748	GCCTACCCCCCA TCAC	18	121 5
916116	1996	2011	25759	25774	CACCCCACAAGA TCAC	50	121 6
916136	2089	2104	25852	25867	TGCAGACCACCT GACA	58	121 7
916155	2132	2147	25895	25910	CCCCCGCCATGG AGAC	33	121 8
916175	2224	2239	25987	26002	CGCTTCCTTACAT TTT	89	121 9
916195	2309	2324	26072	26087	TGCACCCAACCG ATTT	64	122 0
916215	2638	2653	26401	26416	GGCTGAGGTGAA TGCC	0	122 1
916235	2699	2714	26462	26477	AGTTGTGTGCTCC AGT	85	122 2
916255	2748	2763	26511	26526	ACTCACTGACCA TGTG	0	122 3
916275	N/A	N/A	3555	3570	GGCCAAAGCCCC	0	122

					АСТС		4
916295	N/A	N/A	4464	4479	GGGCATAATCTC CTGC	0	122 5
916315	N/A	N/A	5342	5357	GGCTGATCTGCA CTCT	84	122 6
916335	N/A	N/A	5626	5641	ТААТТСТАССТGT GTC	92	122 7
916355	N/A	N/A	6557	6572	AGTTTATGTCАСТ CTG	27	122 8
916375	N/A	N/A	7321	7336	АСАСТТТGCGAA GCAC	27	122 9
916395	N/A	N/A	7660	7675	GAACTAACATAC ACCC	1	123 0
916555	N/A	N/A	12252	12267	CCCATAATCAGG GTGG	0	123 1
916575	N/A	N/A	12758	12773	GTAGAGTGGTAA GGCA	95	123 2
916595	N/A	N/A	13502	13517	AAGAATCATGCA AGCT	34	123 3
916615	N/A	N/A	13997	14012	TTAAACTAAGGG TCAC	65	123 4
916635	N/A	N/A	14549	14564	TTAATGTGGATTC ACG	76	123 5
916655	N/A	N/A	15295	15310	ССААGATAACCT CACA	64	123 6
916675	N/A	N/A	15806	15821	ССАТСТАСАТАТC TGG	26	123 7
916695	N/A	N/A	16854	16869	CACAATCATTTG GACC	72	123 8
916715	N/A	N/A	17739	17754	GTATTAATCTGGT CAT	87	123 9
916735	N/A	N/A	19113	19128	CACCTCTGGACA	29	124

					ATCG		0
916755	N/A	N/A	20212	20227	CAAACSTATGCCT AGAA	70	124 1
916774	N/A	N/A	20608	20623	ATTTTACGATCAT CAT	91	124 2
916794	N/A	N/A	20846	20861	TGCCTGTATTAGC TCA	90	124 3
916814	N/A	N/A	21345	21360	CACATAAAGTCA AACG	87	124 4
916834	N/A	N/A	22124	22139	AGAACAAGAGAG TACT	3	124 5
916854	N/A	N/A	23250	23265	CACATAAAGGAC CCCC	54	124 6
916874	N/A	N/A	24126	24141	CGSTATCTGACA CTCC	87	124 7
916894	N/A	N/A	24896	24911	TCCACCAACGAA TCCC	50	124 8

Таблица 19

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915357	39	54	2777	2792	TGTCTCGGCCAG GGCA	0	124 9
915377	94	109	2832	2847	CCTGATCCGCAG CAGC	0	125 0
915397	182	197	2920	2935	CCAGCCGCGCTC TGCG	0	125 1
915417	243	258	2981	2996	GGCAGCGGGTCG	0	125

					CCCC		2
915437	341	356	3079	3094	CGGGATACCGGA GAGG	57	125 3
915457	380	395	5954	5969	CCGCACAAGATC TGAG	71	125 4
915477	407	422	5981	5996	GATGCCAATGTT CCGA	93	125 5
915497	445	460	6019	6034	TGTCGGAGGAAC TTGC	85	125 6
915517	474	489	6048	6063	CATTGGCCGGGA GGCA	0	125 7
915537	504	519	6078	6093	TGCCTATTTTGCC GGA	44	125 8
915557	526	541	6100	6115	TCAGACACTCTG GTAA	26	125 9
915617	732	747	11950	11965	CGTACTCCCCATA GAA	66	126 0
915637	796	811	12014	12029	CGTAGACTGAGC TTGG	98	126 1
915657	857	872	12075	12090	CACCTTGAGATC CGGG	0	126 2
915677	903	918	13639	13654	AGAACCTGAATG CATC	78	126 3
915697	979	994	16099	16114	GCGACCTCAGGA TCCA	1	126 4
915717	1031	1046	16151	16166	GGCAGCCGACTC CGGG	19	126 5
915737	1109	1124	16229	16244	CAGGATGCTCTC ATCC	0	126 6
915757	1146	1161	N/A	N/A	CACTCAGTGCTGT AGC	33	126 7
915777	1214	1229	19054	19069	AGACATTATCCT	42	126

					AATG		8
915797	1263	1278	19103	19118	CAATCGCAATGG CAGA	49	126 9
915817	1340	1355	23745	23760	GAACACCTGTGA GGTC	44	127 0
915837	1398	1413	25161	25176	GGCTGCTCACTG GCAT	18	127 1
915857	1435	1450	25198	25213	GGCCAGTCCTGC TCAG	0	127 2
915877	1534	1549	25297	25312	CCCAAGAAGAAG TTCA	76	127 3
915897	1576	1591	25339	25354	GGAAAGGTGGAG AGCC	24	127 4
915917	1627	1642	25390	25405	CTAGACTCGCCTC CTC	77	127 5
915937	1679	1694	25442	25457	GCGGAGGTAGCT GCAC	16	127 6
915957	1738	1753	25501	25516	CAACTCAGCTCA GAGG	61	127 7
915977	1782	1797	25545	25560	ACCGCTGCACAG GCGA	34	127 8
915997	1809	1824	25572	25587	TGCTGATGTATTA GAG	83	127 9
916017	1831	1846	25594	25609	CCCAACCAGCTG AATT	42	128 0
916037	1878	1893	25641	25656	AAACAGTCAGTA AGGG	92	128 1
916057	1901	1916	25664	25679	GTCTGACCATTA ATAG	64	128 2
916077	1931	1946	25694	25709	CTGTCATTCTAAG AAC	41	128 3
916097	1971	1986	25734	25749	AGCCTACCCCCC	0	128

					ATCA		4
916117	1997	2012	25760	25775	CCACCCACAAG ATCA	0	128 5
916137	2090	2105	25853	25868	TTGCAGACCACC TGAC	65	128 6
916156	2133	2148	25896	25911	ACCCCGCCATG GAGA	54	128 7
916176	2225	2240	25988	26003	ACGCTTCCTTACA TTT	84	128 8
916196	2310	2325	26073	26088	CTGCACCCAACC GATT	58	128 9
916216	2639	2654	26402	26417	GGGCTGAGGTGA ATGC	46	129 0
916236	2700	2715	26463	26478	AAGTTGTGTGCTC CAG	86	129 1
916256	2751	2766	26514	26529	GAAACTCACTGA CCAT	41	129 2
916276	N/A	N/A	4068	4083	GGAAACAACCTT CCTC	0	129 3
916296	N/A	N/A	4730	4745	GATCATGTGGCG GTCT	68	129 4
916316	N/A	N/A	5364	5379	CACTTACTGGCCT GGC	30	129 5
916336	N/A	N/A	5645	5660	ATATTGGGCTCA ATGA	89	129 6
916356	N/A	N/A	6575	6590	ATCACTGGAGGT GTAC	0	129 7
916376	N/A	N/A	7328	7343	CAGGATCACACT TTGC	17	129 8
916396	N/A	N/A	7661	7676	GGAACТАACATA CACC	0	129 9
916556	N/A	N/A	12272	12287	GTATATGTTCCCA	81	130

					GGT		0
916576	N/A	N/A	12788	12803	GTGTACATGGTCT GCA	94	130 1
916596	N/A	N/A	13529	13544	ATCATTTGGAAGA CCGC	89	130 2
916616	N/A	N/A	13998	14013	GTAAACTAAGG GTCA	85	130 3
916636	N/A	N/A	14550	14565	CTTAATGTGGATT CAC	91	130 4
916656	N/A	N/A	15351	15366	TCCAACCTCAGG CTGA	74	130 5
916676	N/A	N/A	15819	15834	AGCTTTGTGGGCT CCA	69	130 6
916696	N/A	N/A	16982	16997	GTTAATAAGGG CACC	63	130 7
916716	N/A	N/A	17740	17755	CGTATTAATCTGG TCA	93	130 8
916736	N/A	N/A	19126	19141	CACCTAAAATGC TCAC	17	130 9
916756	N/A	N/A	20213	20228	ACAAACTATGCC TAGA	58	131 0
916775	N/A	N/A	20609	20624	AATTTTACGATCA TCA	78	131 1
916795	N/A	N/A	20927	20942	GACAGATCAGCA CTCG	80	131 2
916815	N/A	N/A	21407	21422	CAATTCTAGACA TGGC	88	131 3
916835	N/A	N/A	22338	22353	TGCACCTACCCTT TTC	39	131 4
916855	N/A	N/A	23251	23266	ACACATAAAGGA CCCC	48	131 5
916875	N/A	N/A	24241	24256	GCATTACCAGGC	61	131

					ACCT		6
916895	N/A	N/A	24912	24927	GACATCACAGGT GTTG	5	131 7

Таблица 20

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915358	40	55	2778	2793	GTGTCTCGGCCA GGGC	0	131 8
915378	96	111	2834	2849	GTCCTGATCCGC AGCA	0	131 9
915398	184	199	2922	2937	CTCCAGCCGCGC TCTG	14	132 0
915418	244	259	2982	2997	AGGCAGCGGGTC GCCC	0	132 1
915438	342	357	3080	3095	GCGGGATACCGG AGAG	44	132 2
915458	381	396	5955	5970	TCCGCACAAGAT CTGA	41	132 3
915478	408	423	5982	5997	AGATGCCAATGT TCCG	95	132 4
915498	446	461	6020	6035	CTGTCCGAGGAA CTTG	40	132 5
915518	475	490	6049	6064	ACATTGGCCGGG AGGC	5	132 6
915538	505	520	6079	6094	ATGCCTATTTTGC CGG	61	132 7
915558	527	542	6101	6116	ATCAGACACTCT	0	132

					GGTA		8
915618	748	763	11966	11981	ACTTTAGGGCAG ATGT	87	132 9
915638	818	833	12036	12051	GTAGAGGTTCCC TGTG	87	133 0
915658	859	874	N/A	N/A	AGCACCTTGAGA TCCG	0	133 1
915678	926	941	N/A	N/A	GTTGCAGATGCC CTTC	24	133 2
915698	980	995	16100	16115	GGCGACCTCAGG ATCC	0	133 3
915718	1032	1047	16152	16167	AGGCAGCCGACT CCGG	8	133 4
915738	1114	1129	16234	16249	GTGTCCAGGATG CTCT	41	133 5
915758	1147	1162	N/A	N/A	TCACTCAGTGCTG TAG	59	133 6
915778	1217	1232	19057	19072	ATAAGACATTAT CCTA	85	133 7
915798	1264	1279	19104	19119	ACAATCGCAATG GCAG	66	133 8
915818	1342	1357	23747	23762	GTGAACACCTGT GAGG	58	133 9
915838	1400	1415	25163	25178	TTGGCTGCTCACT GGC	79	134 0
915858	1436	1451	25199	25214	GGGCCAGTCCTG CTCA	0	134 1
915878	1535	1550	25298	25313	GCCCAAGAAGAA GTTC	54	134 2
915898	1590	1605	25353	25368	CTAGTGAAAAAC TGGG	34	134 3
915918	1628	1643	25391	25406	GCTAGACTCGCC	33	134

					TCCT		4
915938	1680	1695	25443	25458	TGCGGAGGTAGC TGCA	0	134 5
915958	1756	1771	25519	25534	CCTAGCTTTTCAT AAA	0	134 6
915978	1783	1798	25546	25561	GACCGCTGCACA GGCG	24	134 7
915998	1810	1825	25573	25588	ATGCTGATGTATT AGA	86	134 8
916018	1832	1847	25595	25610	TCCAACCAGCT GAAT	3	134 9
916038	1879	1894	25642	25657	GAAACAGTCAGT AAGG	64	135 0
916058	1902	1917	25665	25680	AGTCTGACCATT AATA	86	135 1
916078	1933	1948	25696	25711	ACCTGTCATTCTA AGA	18	135 2
916098	1972	1987	25735	25750	CAGCCTACCCCC CATC	41	135 3
916118	1999	2014	25762	25777	CTCCACCCACA AGAT	0	135 4
916138	2092	2107	25855	25870	CTTTGCAGACCA CCTG	65	135 5
916157	2134	2149	25897	25912	TACCCCGCCAT GGAG	57	135 6
916177	2237	2252	26000	26015	CAACAGGTAACA ACGC	88	135 7
916197	2579	2594	26342	26357	GTCAGACTTTCAC TCA	81	135 8
916217	2659	2674	26422	26437	GTGCTTGGCTCCT GCC	43	135 9
916237	2701	2716	26464	26479	CAAGTTGTGTGCT	73	136

					ССА		0
916257	2769	2784	26532	26547	CATCGCCACACA TGGG	61	136 1
916277	N/A	N/A	4105	4120	AGGAAGGGTCCC AAAC	0	136 2
916297	N/A	N/A	4731	4746	TGATCATGTGGC GGTC	80	136 3
916317	N/A	N/A	5391	5406	TGCTATCAGGTG CAGG	60	136 4
916337	N/A	N/A	5646	5661	TATATTGGGCTCA ATG	71	136 5
916357	N/A	N/A	6594	6609	GTTTACAAACAT GGAC	26	136 6
916377	N/A	N/A	7464	7479	TCATTAGCATCAC CGG	33	136 7
916397	N/A	N/A	7662	7677	GGGAACATAACAT ACAC	0	136 8
916557	N/A	N/A	12274	12289	GGGTATATGTTCC CAG	0	136 9
916577	N/A	N/A	12830	12845	TGCATAGCCTTCT TTC	84	137 0
916597	N/A	N/A	13530	13545	CATCATTGGAAG ACCG	62	137 1
916617	N/A	N/A	14016	14031	TCTTTAACTTCGG CCC	70	137 2
916637	N/A	N/A	14551	14566	TCTTAATGTGGAT TCA	88	137 3
916657	N/A	N/A	15388	15403	TCAGACAACCAC AGCT	66	137 4
916677	N/A	N/A	15852	15867	TAAAGCAGGACA CACG	74	137 5
916697	N/A	N/A	17077	17092	AGACATGTTGGT	0	137

					GTCT		6
916717	N/A	N/A	17788	17803	CCCCAGTCTTTTA TTC	0	137 7
916737	N/A	N/A	19140	19155	GGAAGACACGGA GCCA	20	137 8
916757	N/A	N/A	20240	20255	CCTAACTGCTGG CTCT	85	137 9
916776	N/A	N/A	20610	20625	TAATTTTACGATC ATC	76	138 0
916796	N/A	N/A	20939	20954	CTCTTTGTAGCAG ACA	90	138 1
916816	N/A	N/A	21439	21454	CAATATACTGAG AGGA	92	138 2
916836	N/A	N/A	22392	22407	GTAGACATCCTTC CCG	65	138 3
916856	N/A	N/A	23252	23267	GACACATAAAGG ACCC	59	138 4
916876	N/A	N/A	24242	24257	TGCATTACCAGG CACC	37	138 5
916896	N/A	N/A	24913	24928	GGACATCACAGG TGTT	19	138 6

Таблица 21

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915359	41	56	2779	2794	AGTGTCTCGGCC AGGG	0	138 7
915379	97	112	2835	2850	GGTCCTGATCCG	0	138

					CAGC		8
915399	185	200	2923	2938	GCTCCAGCCGCG CTCT	26	138 9
915419	245	260	2983	2998	CAGGCAGCGGGT CGCC	0	139 0
915439	343	358	3081	3096	AGCGGGATACCG GAGA	69	139 1
915459	382	397	5956	5971	TTCCGCACAAGA TCTG	71	139 2
915479	409	424	5983	5998	AAGATGCCAATG TTCC	93	139 3
915499	448	463	6022	6037	CCCTGTCGGAGG AACT	30	139 4
915519	477	492	6051	6066	GGACATTGGCCG GGAG	88	139 5
915539	506	521	6080	6095	GATGCCTATTTTG CCG	60	139 6
915559	529	544	6103	6118	CCATCAGACACT CTGG	30	139 7
915579	595	610	7825	7840	CAGGAACATAACC AAGG	98	139 8
915599	674	689	11892	11907	GTTGTCACCTCACT CCT	98	139 9
915619	749	764	11967	11982	GACTTTAGGGCA GATG	96	140 0
915639	819	834	12037	12052	GGTAGAGGTTCC CTGT	92	140 1
915659	860	875	N/A	N/A	CAGCACCTTGAG ATCC	0	140 2
915679	928	943	N/A	N/A	CTGTTGCAGATG CCCT	58	140 3
915699	981	996	16101	16116	TGGCGACCTCAG	40	140

					GATC		4
915719	1033	1048	16153	16168	AAGGCAGCCGAC TCCG	0	140 5
915739	1115	1130	16235	16250	GGTGTCCAGGAT GCTC	40	140 6
915759	1148	1163	N/A	N/A	TCACTCAGTGCT GTA	29	140 7
915779	1219	1234	19059	19074	ACATAAGACATT ATCC	86	140 8
915799	1268	1283	19108	19123	CTGGACAATCGC AATG	42	140 9
915819	1344	1359	23749	23764	GAGTGAACACCT GTGA	81	141 0
915839	1401	1416	25164	25179	GTTGGCTGCTCA CTGG	85	141 1
915859	1437	1452	25200	25215	AGGGCCAGTCCT GCTC	0	141 2
915879	1538	1553	25301	25316	ATTGCCCAAGAA GAAG	54	141 3
915899	1591	1606	25354	25369	TCTAGTGAAAA CTGG	0	141 4
915919	1629	1644	25392	25407	TGCTAGACTCGC CTCC	72	141 5
915939	1681	1696	25444	25459	ATGCGGAGGTAG CTGC	39	141 6
915959	1764	1779	25527	25542	GGTTGCTTCCTAG CTT	87	141 7
915979	1784	1799	25547	25562	GGACCGCTGCAC AGGC	0	141 8
915999	1811	1826	25574	25589	CATGCTGATGTA TTAG	35	141 9
916019	1833	1848	25596	25611	TTCCCAACCAGC	0	142

					TGAA		0
916039	1880	1895	25643	25658	CGAAACAGTCAG TAAG	80	142 1
916059	1905	1920	25668	25683	AACAGTCTGACC ATTA	85	142 2
916079	1934	1949	25697	25712	CACCTGTCATTCT AAG	45	142 3
916099	1973	1988	25736	25751	CCAGCCTACCCC CCAT	53	142 4
916119	2022	2037	25785	25800	GTGGGATCATGC TATT	76	142 5
916139	2093	2108	25856	25871	TCTTTGCAGACC ACCT	85	142 6
916158	2135	2150	25898	25913	TTACCCCCGCCAT GGA	0	142 7
916178	2238	2253	26001	26016	TCAACAGGTAAC AACG	87	142 8
916198	2620	2635	26383	26398	GCACACTAGATT ATTT	66	142 9
916218	2673	2688	26436	26451	CGGAAGCTCCTG CTGT	27	143 0
916238	2702	2717	26465	26480	TCAAGTTGTGTG CTCC	91	143 1
916258	2770	2785	26533	26548	TCATCGCCACAC ATGG	49	143 2
916278	N/A	N/A	4211	4226	TCATTTCCAGGA GTAC	75	143 3
916298	N/A	N/A	4735	4750	CAAATGATCATG TGGC	93	143 4
916318	N/A	N/A	5394	5409	TAATGCTATCAG GTGC	95	143 5
916338	N/A	N/A	5648	5663	GATATATTGGGC	97	143

					TCAA		6
916358	N/A	N/A	6596	6611	GGGTTTACAAAC ATGG	75	143 7
916378	N/A	N/A	7465	7480	TTCATTAGCATCA CCG	78	143 8
916398	N/A	N/A	7686	7701	GTTAATCCATGG GTCA	49	143 9
916418	N/A	N/A	8992	9007	AGCCTAAACTTC CTCC	63	144 0
916438	N/A	N/A	9318	9333	AGAAGAGCCGCC CTGC	77	144 1
916458	N/A	N/A	9795	9810	GCAAGACTAGCA AGTG	85	144 2
916478	N/A	N/A	10301	10316	AGCATGCGGTAT GTAC	67	144 3
916498	N/A	N/A	10849	10864	CACACAATTTCT AGGG	82	144 4
916518	N/A	N/A	11346	11361	TTGACAATTAGA ACCA	96	144 5
916538	N/A	N/A	11711	11726	ACAAATCCTTAC CGAG	54	144 6
916558	N/A	N/A	12285	12300	GTTTTAGGTCTGG GTA	94	144 7
916578	N/A	N/A	12831	12846	TTGCATAGCCTTC TTT	93	144 8
916598	N/A	N/A	13660	13675	CATACATACCSTT CTC	9	144 9
916618	N/A	N/A	14025	14040	CGCAGAAACTCT TТАА	89	145 0
916638	N/A	N/A	14552	14567	GTCTTAATGTGG ATTC	93	145 1
916658	N/A	N/A	15421	15436	AGCATTGGCACA	70	145

					CTGG		2
916678	N/A	N/A	15857	15872	GGCTTTAAAGCA GGAC	62	145 3
916698	N/A	N/A	17079	17094	GCAGACATGTTG GTGT	2	145 4
916718	N/A	N/A	17839	17854	TACAAGCTGGTC CTTG	0	145 5
916738	N/A	N/A	19211	19226	GACAATCCAGGT CCCA	70	145 6
916758	N/A	N/A	20285	20300	GAGGAAGCCCAA TCAA	81	145 7
916777	N/A	N/A	20611	20626	CTAATTTTACGAT CAT	81	145 8
916797	N/A	N/A	20984	20999	TTAAACTGCCAA GTCC	83	145 9
916817	N/A	N/A	21440	21455	CCAATATACTGA GAGG	96	146 0
916837	N/A	N/A	22406	22421	GGTAGCACCGCC AAGT	0	146 1
916857	N/A	N/A	23301	23316	CACCATGGAGAG GTCT	0	146 2
916877	N/A	N/A	24243	24258	TTGCATTACCAG GCAC	17	146 3
916897	N/A	N/A	24934	24949	GCTACCTGGACA CCTC	47	146 4

Таблица 22

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов	SEQ ID NO: 1, стоп-са	SEQ ID NO: 2, стартов	SEQ ID NO: 2, стоп-са	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния	SE Q ID
-------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------

	ый сайт	йт	ый сайт	йт		PNPLA3	NO
841947	2094	2109	25857	25872	ATCTTTGCAGAC CACC	89	146 4
912986	N/A	N/A	20288	20303	TCAGAGGAAGCC CAAT	92	254
			20318	20333			
915360	42	57	2780	2795	CAGTGTCTCGGC CAGG	0	146 6
915380	98	113	2836	2851	GGGTCCTGATCC GCAG	0	146 7
915400	186	201	2924	2939	AGCTCCAGCCGC GCTC	0	146 8
915420	246	261	2984	2999	TCAGGCAGCGGG TCGC	78	146 9
915440	344	359	3082	3097	CAGCGGGATACC GGAG	72	147 0
915460	383	398	5957	5972	CTCCGCACAAG ATCT	0	147 1
915480	411	426	5985	6000	GGAAGATGCCAA TGTT	94	147 2
915500	449	464	6023	6038	ACCCTGTCGGAG GAAC	40	147 3
915520	480	495	6054	6069	GGTGGACATTGG CCGG	38	147 4
915540	507	522	6081	6096	AGATGCCTATTTT GCC	76	147 5
915560	556	571	6130	6145	CGAAAGTCAGAC ACCA	69	147 6
915620	750	765	11968	11983	TGACTTTAGGGC AGAT	89	147 7
915640	821	836	12039	12054	AAGGTAGAGGTT CCCT	10	147 8

915660	875	890	13611	13626	AAGGCATATCTC TCCC	47	147 9
915680	929	944	N/A	N/A	CCTGTTGCAGAT GCCC	22	148 0
915700	982	997	16102	16117	ATGGCGACCTCA GGAT	58	148 1
915720	1034	1049	16154	16169	CAAGGCAGCCGA CTCC	63	148 2
915740	1121	1136	16241	16256	CGAGAGGGTGTC CAGG	0	148 3
915760	1149	1164	N/A	N/A	CTTCACTCAGTGC TGT	13	148 4
915780	1226	1241	19066	19081	CAGCATTACATA AGAC	94	148 5
915800	1270	1285	19110	19125	CTCTGGACAATC GCAA	55	148 6
915820	1345	1360	23750	23765	CGAGTGAACACC TGTG	83	148 7
915840	1402	1417	25165	25180	TGTTGGCTGCTCA CTG	77	148 8
915860	1470	1485	25233	25248	CTGGACAGCCCT TGGG	29	148 9
915880	1539	1554	25302	25317	TATTGCCCAAGA AGAA	18	149 0
915900	1598	1613	25361	25376	ACTCTTCTCTAGT GAA	67	149 1
915920	1630	1645	25393	25408	CTGCTAGACTCG CCTC	88	149 2
915940	1682	1697	25445	25460	AATGCGGAGGTA GCTG	0	149 3
915960	1765	1780	25528	25543	AGGTTGCTTCCTA GCT	55	149 4

915980	1785	1800	25548	25563	TGGACCGCTGCA CAGG	82	149 5
916000	1812	1827	25575	25590	GCATGCTGATGT ATTA	52	149 6
916020	1837	1852	25600	25615	TCATTTCCCAACC AGC	94	149 7
916040	1881	1896	25644	25659	ACGAAACAGTCA GTAA	79	149 8
916060	1907	1922	25670	25685	GGAACAGTCTGA CCAT	22	149 9
916080	1936	1951	25699	25714	AACACCTGTCAT TCTA	71	150 0
916100	1974	1989	25737	25752	GCCAGCCTACCC CCCA	23	150 1
916120	2023	2038	25786	25801	AGTGGGATCATG CTAT	0	150 2
916159	2136	2151	25899	25914	GTTACCCCGCC ATGG	47	150 3
916179	2239	2254	26002	26017	TTCAACAGGTAA CAAC	84	150 4
916199	2621	2636	26384	26399	TGCACACTAGAT TATT	0	150 5
916219	2674	2689	26437	26452	GCGGAAGCTCCT GCTG	6	150 6
916239	2704	2719	26467	26482	GTTCAAGTTGTGT GCT	85	150 7
916259	2771	2786	26534	26549	CTCATCGCCACA CATG	85	150 8
916279	N/A	N/A	4218	4233	CGGAATCTCATTT CCA	0	150 9
916299	N/A	N/A	4736	4751	GCAAATGATCAT GTGG	93	151 0

916319	N/A	N/A	5396	5411	СТТААТГСТАТСА GGT	83	151 1
916339	N/A	N/A	5649	5664	GGATATATTGGG CTCA	96	151 2
916359	N/A	N/A	6597	6612	AGGGTTTACAAA CATG	32	151 3
916379	N/A	N/A	7466	7481	ATTCATTAGCATC ACC	52	151 4
916399	N/A	N/A	7687	7702	GGTTAATCCATG GGTC	0	151 5
916559	N/A	N/A	12286	12301	AGTTTTAGGTCTG GGT	89	151 6
916579	N/A	N/A	12833	12848	CATTGCATAGCC TTCT	96	151 7
916599	N/A	N/A	13661	13676	CCATACATACCC TTCT	21	151 8
916619	N/A	N/A	14077	14092	ACCCACACCTGA CTGG	16	151 9
916639	N/A	N/A	14572	14587	CGCTCCTACTTAT CCC	96	152 0
916659	N/A	N/A	15427	15442	TCTTACAGCATTG GCA	38	152 1
916679	N/A	N/A	15973	15988	CATCTACCAAAC TGCA	73	152 2
916699	N/A	N/A	17135	17150	AACAAACATCGA TTTT	47	152 3
916719	N/A	N/A	17844	17859	AGCTTTACAAGC TGGT	0	152 4
916739	N/A	N/A	19213	19228	ACGACAATCCAG GTCC	14	152 5
916778	N/A	N/A	20612	20627	TCTAATTTTACGA TCA	92	152 6

916798	N/A	N/A	20985	21000	ATTAAACTGCCA AGTC	72	152 7
916818	N/A	N/A	21441	21456	ACCAATATACTG AGAG	92	152 8
916838	N/A	N/A	22409	22424	AGCGGTAGCACC GCCA	0	152 9
916858	N/A	N/A	23323	23338	TCACATGTGAGC CCAG	46	153 0
916878	N/A	N/A	24271	24286	GTACAACAGAGG GTGG	19	153 1
916898	N/A	N/A	24978	24993	GGCTGATGTCAC CACC	32	153 2

Таблица 23

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915361	43	58	2781	2796	TCAGTGTCTCGG CCAG	0	153 3
915381	105	120	2843	2858	TCGGCTCGGGTC CTGA	0	153 4
915401	188	203	2926	2941	CAAGCTCCAGCC GCGC	22	153 5
915421	247	262	2985	3000	CTCAGGCAGCGG GTCG	48	153 6
915441	345	360	3083	3098	CCAGCGGGATAC CGGA	0	153 7
915461	384	399	5958	5973	CCTTCCGCACAA GATC	59	153 8

915481	414	429	5988	6003	GATGGAAGATGC CAAT	83	153 9
915501	450	465	6024	6039	GACCCTGTCGGA GGAA	26	154 0
915521	482	497	6056	6071	CTGGTGGACATT GGCC	0	154 1
915541	508	523	6082	6097	GAGATGCCTATT TTGC	92	154 2
915561	557	572	6131	6146	CCGAAAGTCAGA CACC	0	154 3
915601	691	706	11909	11924	GCATCAATGAAG GGTA	91	154 4
915621	751	766	11969	11984	TTGACTTTAGGG CAGA	85	154 5
915641	822	837	12040	12055	GAAGGTAGAGGT TCCC	74	154 6
915661	876	891	13612	13627	GAAGGCATATCT CTCC	32	154 7
915681	930	945	16050	16065	GCCTGTTGCAGA TGCC	0	154 8
915701	983	998	16103	16118	CATGGCGACCTC AGGA	0	154 9
915721	1035	1050	16155	16170	CCAAGGCAGCCG ACTC	79	155 0
915741	1122	1137	16242	16257	GCGAGAGGGTGT CCAG	0	155 1
915761	1150	1165	18990	19005	TCTTCACTCAGTG CTG	41	155 2
915781	1227	1242	19067	19082	GCAGCATTACAT AAGA	75	155 3
915801	1273	1288	N/A	N/A	AGTCTCTGGACA ATCG	0	155 4

915821	1346	1361	23751	23766	TCGAGTGAACAC CTGT	52	155 5
915841	1403	1418	25166	25181	CTGTTGGCTGCTC ACT	80	155 6
915861	1471	1486	25234	25249	GCTGGACAGCCC TTGG	0	155 7
915881	1540	1555	25303	25318	TTATTGCCCAAG AAGA	75	155 8
915901	1599	1614	25362	25377	GACTCTTCTCTAG TGA	67	155 9
915921	1631	1646	25394	25409	TCTGCTAGACTC GCCT	50	156 0
915941	1683	1698	25446	25461	CAATGCGGAGGT AGCT	39	156 1
915961	1766	1781	25529	25544	AAGGTTGCTTCC TAGC	71	156 2
915981	1786	1801	25549	25564	CTGGACCGCTGC ACAG	0	156 3
916001	1813	1828	25576	25591	CGCATGCTGATG TATT	73	156 4
916021	1840	1855	25603	25618	GTGTCATTTCCCA ACC	61	156 5
916041	1882	1897	25645	25660	CACGAAACAGTC AGTA	34	156 6
916061	1910	1925	25673	25688	GCTGGAACAGTC TGAC	82	156 7
916081	1942	1957	25705	25720	CATCCAAACACC TGTC	69	156 8
916101	1975	1990	25738	25753	GGCCAGCCTACC CCCC	2	156 9
916121	2024	2039	25787	25802	AAGTGGGATCAT GCTA	26	157 0

916140	2095	2110	25858	25873	CATCTTTGCAGA CCAC	92	157 1
916160	2137	2152	25900	25915	TGTTACCCCCGC CATG	51	157 2
916180	2257	2272	26020	26035	GATTCACATAAT ACAA	87	157 3
916200	2622	2637	26385	26400	CTGCACACTAGA TTAT	0	157 4
916220	2675	2690	26438	26453	GGCGGAAGCTCC TGCT	0	157 5
916240	2705	2720	26468	26483	GGTTCAAGTTGT GTGC	69	157 6
916260	2772	2787	26535	26550	TCTCATCGCCAC ACAT	72	157 7
916280	N/A	N/A	4220	4235	TACGGAATCTCA TTTC	80	157 8
916300	N/A	N/A	4791	4806	GGCCACCTTGGG ATAC	17	157 9
916320	N/A	N/A	5398	5413	GCCTTAATGCTA TCAG	67	158 0
916340	N/A	N/A	5650	5665	TGGATATATTGG GCTC	97	158 1
916360	N/A	N/A	6603	6618	ACATTCAGGGTT TACA	18	158 2
916380	N/A	N/A	7468	7483	GTATTCATTAGC ATCA	51	158 3
916400	N/A	N/A	7688	7703	AGGTTAATCCAT GGGT	29	158 4
916560	N/A	N/A	12287	12302	GAGTTTTAGGTC TGGG	95	158 5
916580	N/A	N/A	12905	12920	CTTATAAAGCAC ACGG	95	158 6

916600	N/A	N/A	13683	13698	GGGCATGGCTGA TCCT	8	158 7
916620	N/A	N/A	14099	14114	CAAACCTTGTCTA GTGG	67	158 8
916640	N/A	N/A	14600	14615	TCGCATCCATGG GTCC	83	158 9
916660	N/A	N/A	15429	15444	GCTCTTACAGCA TTGG	51	159 0
916680	N/A	N/A	15974	15989	CCATCTACCAAA CTGC	61	159 1
916700	N/A	N/A	17195	17210	GACTTAGTCCGT GTTC	49	159 2
916720	N/A	N/A	17883	17898	CAGCATCTATGT TCTC	67	159 3
916740	N/A	N/A	19239	19254	ATAGACTGTGAG CTGT	82	159 4
916759	N/A	N/A	20354	20369	GACCATTCTGCT CCCC	20	159 5
916779	N/A	N/A	20632	20647	GCCCATACCTTTT ATC	47	159 6
916799	N/A	N/A	20987	21002	GTATTAAACTGC CAAG	81	159 7
916819	N/A	N/A	21444	21459	CTAACCAATATA CTGA	73	159 8
916839	N/A	N/A	22506	22521	GGCTGGTGATGA AACA	0	159 9
916859	N/A	N/A	23345	23360	CCTCATGGTTTGC TGT	31	160 0
916879	N/A	N/A	24273	24288	CAGTACAACAGA GGGT	81	160 1
916899	N/A	N/A	25064	25079	CACATTGCCGGC CAGT	58	160 2

Таблица 24

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915362	44	59	2782	2797	CTCAGTGTCTCGG CCA	0	1603
915382	106	121	2844	2859	ATCGGCTCGGGT CCTG	30	1604
915402	189	204	2927	2942	ACAAGCTCCAGC CGCG	24	1605
915422	248	263	2986	3001	GCTCAGGCAGCG GGTC	33	1606
915442	346	361	N/A	N/A	TCCAGCGGGATA CCGG	0	1607
915462	385	400	5959	5974	GCCTTCCGCACA AGAT	60	1608
915482	415	430	5989	6004	GGATGGAAGATG CCAA	60	1609
915502	451	466	6025	6040	AGACCCTGTTCGG AGGA	75	1610
915522	487	502	6061	6076	ATGAGCTGGTGG ACAT	74	1611
915542	509	524	6083	6098	AGAGATGCCTAT TTTG	91	1612
915562	558	573	6132	6147	ACCGAAAGTCAG ACAC	0	1613
915602	692	707	11910	11925	GGCATCAATGAA GGGT	88	1614
915622	752	767	11970	11985	CTTGACTTTAGGG	86	161

					CAG		5
915642	824	839	12042	12057	GAGAAGGTAGAG GTTC	81	161 6
915662	878	893	13614	13629	TCGAAGGCATAT CTCT	16	161 7
915682	931	946	16051	16066	GGCCTGTTGCAG ATGC	0	161 8
915702	984	999	16104	16119	GCATGGCGACCT CAGG	24	161 9
915722	1036	1051	16156	16171	GCCAAGGCAGCC GACT	0	162 0
915742	1123	1138	16243	16258	GGCGAGAGGGTG TCCA	0	162 1
915762	1173	1188	19013	19028	TGTATCCACCTTT GTC	85	162 2
915782	1228	1243	19068	19083	GGCAGCATTACA TAAG	73	162 3
915802	1283	1298	N/A	N/A	CCATGTCACCAG TCTC	59	162 4
915822	1347	1362	23752	23767	CTCGAGTGAACA CCTG	0	162 5
915842	1404	1419	25167	25182	CCTGTTGGCTGCT CAC	88	162 6
915862	1472	1487	25235	25250	TGCTGGACAGCC CTTG	0	162 7
915882	1541	1556	25304	25319	TTTATTGCCCAAG AAG	38	162 8
915902	1600	1615	25363	25378	AGACTCTTCTCTA GTG	60	162 9
915922	1632	1647	25395	25410	ATCTGCTAGACTC GCC	86	163 0
915942	1684	1699	25447	25462	GCAATGCGGAGG	38	163

					TAGC		1
915962	1767	1782	25530	25545	AAAGGTTGCTTC CTAG	77	163 2
915982	1787	1802	25550	25565	GCTGGACCGCTG CACA	79	163 3
916002	1814	1829	25577	25592	ACGCATGCTGAT GTAT	72	163 4
916022	1841	1856	25604	25619	GGTGTCAATTTCCC AAC	80	163 5
916042	1883	1898	25646	25661	CCACGAAACAGT CAGT	87	163 6
916062	1912	1927	25675	25690	ATGCTGGAACAG TCTG	78	163 7
916082	1943	1958	25706	25721	CCATCCAAACAC CTGT	64	163 8
916102	1976	1991	25739	25754	GGGCCAGCCTAC CCCC	0	163 9
916122	2025	2040	25788	25803	GAAGTGGGATCA TGCT	71	164 0
916141	2097	2112	25860	25875	ATCATCTTTGCAG ACC	91	164 1
916161	2138	2153	25901	25916	TTGTTACCCCCGC CAT	89	164 2
916181	2259	2274	26022	26037	CTGATTACATA ATAC	91	164 3
916201	2623	2638	26386	26401	CCTGCACACTAG ATTA	59	164 4
916221	2676	2691	26439	26454	AGGCGGAAGCTC CTGC	0	164 5
916241	2706	2721	26469	26484	AGGTTCAAGTTG TGTG	87	164 6
916281	N/A	N/A	4224	4239	AATGTACGGAAT	83	164

					СТСА		7
916301	N/A	N/A	4810	4825	GTCCATGTGGGT GTCC	74	164 8
916321	N/A	N/A	5399	5414	GGCCTTAATGCT ATCA	13	164 9
916341	N/A	N/A	5711	5726	TAGTATGAAATA TCTC	96	165 0
916361	N/A	N/A	6862	6877	ATTGTAAGTCC AGGC	0	165 1
916381	N/A	N/A	7471	7486	CCGGTATTCATTA GCA	0	165 2
916401	N/A	N/A	7728	7743	GAGCAGGGCAAC AAAC	22	165 3
916561	N/A	N/A	12315	12330	ATATAACCACAG CCTG	54	165 4
916581	N/A	N/A	12906	12921	GCTTATAAAGCA CACG	94	165 5
916601	N/A	N/A	13702	13717	TAGTAAATGCTT GTCA	95	165 6
916621	N/A	N/A	14123	14138	GGCAGAAATGTG CTCT	60	165 7
916641	N/A	N/A	14632	14647	CTTCATGCCATCC TGT	83	165 8
916661	N/A	N/A	15430	15445	TGCTCTTACAGCA TTG	0	165 9
916681	N/A	N/A	16262	16277	GGTACCTGTAGC GAGC	0	166 0
916701	N/A	N/A	17197	17212	TTGACTTAGTCCG TGT	93	166 1
916721	N/A	N/A	18220	18235	AGCTACATCAGG CTGG	0	166 2
916741	N/A	N/A	19244	19259	TGCACATAGACT	0	166

					GTGA		3
916760	N/A	N/A	20373	20388	GACTGCTGAGCC AAGC	61	166 4
916780	N/A	N/A	20657	20672	AGAAATTGCAGT GCCC	92	166 5
916800	N/A	N/A	20988	21003	GGTATTAAACTG CCAA	0	166 6
916820	N/A	N/A	21447	21462	TCACTAACCAAT ATAC	47	166 7
916840	N/A	N/A	22602	22617	ATAAATCTGCAA GAGC	62	166 8
916860	N/A	N/A	23369	23384	TCTCATGGTCAA GACC	52	166 9
916880	N/A	N/A	24305	24320	GACTGCTAGGCT TCAC	54	167 0
916900	N/A	N/A	25100	25115	CGCTGCTGCAGT GTGC	34	167 1

Набор праймеров и зондов для человека RTS36075 (прямая последовательность TGAGGCTGGAGGGAGATG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность GCTCATGTATCCACSTTTGTCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда 5 CTAGACCACCTGCGTCTCAGCATC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 16) также использовали для измерения уровней mRNA. Уровни mRNA PNPLA3 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления PNPLA3 относительно необработанных контрольных клеток.

10

Таблица 25

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартов	SEQ ID NO: 1, стоп-са	SEQ ID NO: 2, стартов	SEQ ID NO: 2, стоп-са	Последовательность (5'-3')	% подавления	SE Q ID

	ый сайт	йт	ый сайт	йт		PNPLA3	NO
898558	581	596	N/A	N/A	GGCATCCACGAC TTCG	87	167 2
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCCAGC GCGA	0	17
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCCGCA GCAG	0	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGTCCT GATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATCTGG GTCG	76	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGCGGC GGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGCGCT CTGC	29	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGACAAG CTCC	31	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGACAA GCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAGGTG CGGG	0	25
912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGAGGT GCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGGAGG TGCG	16	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACATGCG CGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACATGC GCGC	2	29
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAACATG CGCG	0	30

912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAACAT GCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACAACA TGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCAGTG CAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGCAGT GCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCGGAG AGGA	32	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGGACC TGCA	31	36
912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTGAGA GGAC	60	37
912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTTCCG ACTC	52	38
912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCCAAT GTTC	31	39
912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAAGG ATGG	93	40
912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTTGA AGGA	82	41
912734	478	493	6052	6067	TGGACATTGGCC GGGA	73	42
912735	479	494	6053	6068	GTGGACATTGGC CGGG	44	43
912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGGACA TTGG	29	44
912737	528	543	6102	6117	CATCAGACACTC TG GT	0	45
912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAGACA CTCT	55	46

912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACACCA GAAC	23	47
912740	582	597	N/A	N/A	AGGCATCCACGA CTTC	40	167 3
912741	584	599	N/A	N/A	CAAGGCATCCAC GACT	55	167 4
912742	591	606	N/A	N/A	AACATACCAAGG CATC	59	167 5
912743	593	608	N/A	N/A	GGAACATACCAA GGCA	69	167 6
912744	594	609	7824	7839	AGGAACATACCA AGGC	85	167 7
912745	625	640	7855	7870	GGGATAAGGCCA CTGT	71	167 8
912746	626	641	7856	7871	AGGGATAAGGCC ACTG	12	167 9
912747	630	645	7860	7875	AAGGAGGGATAA GGCC	0	168 0
912748	652	667	N/A	N/A	ACATATCGCACG CCTC	35	168 1
912749	653	668	N/A	N/A	CACATATCGCAC GCCT	3	168 2
912750	654	669	N/A	N/A	CCACATATCGCA CGCC	27	168 3
912751	656	671	N/A	N/A	ATCCACATATCG CACG	24	168 4
912752	660	675	11878	11893	CTCCATCCACATA TCG	87	168 5
912753	689	704	11907	11922	ATCAATGAAGGG TACG	79	168 6
912754	690	705	11908	11923	CATCAATGAAGG GTAC	63	168 7

912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAATGA AGGG	68	48
912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGCATCA ATG	88	49
912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCAGAT GTCG	75	50
912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGCAGA TGTC	82	51
912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGAGCT TGGT	96	52
912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGGTTC CCTG	0	53
912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAAGCT CTCG	0	54
912762	873	888	13609	13624	GGCATATCTCTCC CAG	0	55
912763	874	889	13610	13625	AGGCATATCTCTC CCA	0	56
912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTCGA AGGC	71	57
912765	888	903	13624	13639	CCAAATATCCTC GAAG	37	58
912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATCCTC GAA	0	59
912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCAAAT ATCC	42	60
912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATGCCCT TCT	5	61
912769	968	983	16088	16103	ATCCATCCCTTCT GAG	6	62
912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGCGAC CTCA	0	63

912771	1004	1019	16124	16139	ACTCATGTTTGCC CAG	67	64
912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTGCAA ATCT	71	75
912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAAGTT GCAA	37	76
912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGGTAG CAAG	25	77
912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGGGTA GCAA	64	78

Таблица 26

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATGGGT AGCA	65	79
912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTAATG GGT	43	80
912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCTAAT GGG	0	81
912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATCCTA ATGG	59	82
912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGACAT TATC	8	83
912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATAAG ACAT	86	84
912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCAGGG TACA	58	85

912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGCAGG GTAC	5	86
912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTCCAC AGGC	68	87
912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGCAGA TTCC	84	88
912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGCAAT GGCA	63	89
912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCGCAA TGGC	54	90
912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATCGCA ATGG	59	91
912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTCACC AGTC	51	92
912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCATGT CACC	32	93
912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCCATG TCAC	44	94
912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCTGGA AGCC	0	95
912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATCTGG AAGC	0	96
912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGAGTG AACA	6	97
912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGGACC TGGA	54	98
912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGGGAC CTGG	33	99
912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTGGGA CCTG	0	100
912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGGCAT TTGG	7	101

912809	1523	1538	25286	25301	GTTCAGGCTGGA CCTG	17	102
912810	1547	1562	25310	25325	AGGТАCTTTATTG CCC	30	103
912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGТАCTTT ATTG	55	104
912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCACC TCTG	87	105
912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTAGCA CCTC	85	106
912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTTAGC ACCT	26	107
912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAAGAT GGGA	66	108
912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACAAAG ATGG	41	109
912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCGGAG GTAG	35	110
912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCAGCT CAGA	76	111
912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTCAGC TCAG	77	112
912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTTTCA TAA	18	113
912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACCGCT GCAC	1	114
912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGTGCT GGAC	90	115
912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAGTTA AGTG	86	116
912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGAGTT AAGT	79	117

912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTAGA GTTA	89	118
912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTATTA GAGT	79	119
912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAACGCA TGCT	73	120
912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAACGC ATGC	69	121
912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGACCC TCTG	0	122
912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGGACC CTCT	44	123
912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGGGAC CCTC	67	124
912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAAGGG ACCC	50	125
912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGGGCC ACGA	78	126
912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAGGG CCAC	72	127
912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATAGG GCCA	65	128
912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCTGAC CATT	82	129
912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGTCTG ACCA	39	130
912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAGTCT GACC	84	131
912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAACAGT CTGA	72	132
912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCTGGA ACAG	84	133

912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAGAA CCTC	87	134
912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCAAAC ACCT	18	135
912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGGCCA GCCT	46	136
912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCACACA TGGG	71	137
912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAACTGC ACCC	0	138
912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTTGCA GAC	68	139
912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTAGTC AAG	90	140
912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGTAGT CAA	94	141
912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTGTA CCC	87	142
912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATCTTG TTA	60	143
912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCATCT TGT	50	144
912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATCAT CTTG	72	145
912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTATCA TCTT	79	146
912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAGGTG TTCT	64	147
912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGTGAA AAAG	77	148
912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGTTAG GTG	82	149

912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTAGTT AGG	77	150
912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACATCTC ACT	48	151
912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACATCT CAC	91	152
912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACTAAC ATC	37	153
912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTACTA ACA	77	154
912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCTACT AAC	70	155
912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGCCCT GCAC	42	156

Исследование 2

Культивируемые клетки A431 при плотности 5000 клеток на лунку трансфицировали путем свободного поглощения с помощью 1000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA PNPLA3 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS36070. Уровни mRNA PNPLA3 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления PNPLA3 относительно необработанных контрольных клеток.

Таблица 27

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	97	702

959270	413	428	5987	6002	ATGGAAGATGCC AATG	32	168 8
959280	491	506	6065	6080	GGAGATGAGCTG GTGG	66	168 9
959290	793	808	12011	12026	AGACTGAGCTTG GTGA	78	169 0
959300	899	914	13635	13650	CCTGAATGCATC CAAA	69	169 1
959310	1084	1099	16204	16219	ATGCTGAGACGC AGGT	0	169 2
959320	1256	1271	19096	19111	AATGGCAGATTC CACA	25	169 3
959330	1642	1657	25405	25420	CTCTGAAAGAAT CTGC	75	169 4
959340	1659	1674	25422	25437	ATGGGAAACTTT AGCA	77	169 5
959350	1839	1854	25602	25617	TGTCATTTCCCAA CCA	79	169 6
959360	2114	2129	25877	25892	TTTTAGTAGTCAA GGT	88	169 7
959370	2223	2238	25986	26001	GCTTCCTTACATT TTT	85	169 8
959380	2269	2284	26032	26047	TAACATCTCACT GATT	42	169 9
959390	N/A	N/A	4311	4326	CTAGTGAGAAAC AAAC	0	170 0
959400	N/A	N/A	4761	4776	TTATTGTTGCTAA ACC	32	170 1
959410	N/A	N/A	4863	4878	ACTTTAGGCTCCT GGG	60	170 2
959420	N/A	N/A	5285	5300	AGCCATAAATCT TGGG	24	170 3

959430	N/A	N/A	5573	5588	ATGACATCATGG CTTC	93	170 4
959440	N/A	N/A	5603	5618	TTATTCAATGTGG CTT	95	170 5
959450	N/A	N/A	5640	5655	GGGCTCAATGAA ATTA	12	170 6
959460	N/A	N/A	5713	5728	CTTAGTATGAAA TATC	86	170 7
959470	N/A	N/A	5808	5823	TACTGTCTACTAT GGG	91	170 8
959480	N/A	N/A	6157	6172	CTTACATCCACG ACTT	35	170 9
959660	N/A	N/A	12153	12168	CAGTAACTGGTA GCTC	74	171 0
959670	N/A	N/A	12169	12184	TGTTTGATTGTGC AGA	95	171 1
959680	N/A	N/A	12210	12225	CGCCTTTTATTTC CGT	92	171 2
959690	N/A	N/A	12313	12328	ATAACCACAGCC TGGG	66	171 3
959700	N/A	N/A	12675	12690	ATAAGAATCATC TTAG	7	171 4
959710	N/A	N/A	12711	12726	ACTACCGAACGC AGTT	41	171 5
959720	N/A	N/A	12757	12772	TAGAGTGGTAAG GCAT	84	171 6
959730	N/A	N/A	12793	12808	GGTTGGTGTACA TGTT	96	171 7
959740	N/A	N/A	12880	12895	TCCTGTTAGACA GCTT	93	171 8
959750	N/A	N/A	12902	12917	ATAAAGCACACG GGAA	86	171 9

959760	N/A	N/A	12931	12946	ТААGAGCTGTCT CCTC	85	172 0
959770	N/A	N/A	12972	12987	СТААСАААСТТТ GCAG	79	172 1
959780	N/A	N/A	13392	13407	TGTCACCCTTCCA CGG	15	172 2
959790	N/A	N/A	13526	13541	ATTGGAAGACCG CAGA	43	172 3
959800	N/A	N/A	13706	13721	CCGCTAGTAAAT GCTT	44	172 4
959810	N/A	N/A	13737	13752	ААСТААGGСААА TCTC	77	172 5
959820	N/A	N/A	13915	13930	GAGTCATGACAT CCCA	89	172 6
959830	N/A	N/A	14299	14314	GCAGATAAATAC ACAT	93	172 7
959840	N/A	N/A	14424	14439	TTTCCCATCGACA CAG	78	172 8
959850	N/A	N/A	14571	14586	GCTCCTACTTATC CCC	76	172 9
959860	N/A	N/A	15202	15217	TATTGCCAGGTA TCTG	64	173 0
959870	N/A	N/A	15599	15614	СААТАСАТАGСА GAGC	23	173 1
959880	N/A	N/A	17192	17207	ТТАGТССGТGТТС AGG	90	173 2
959890	N/A	N/A	17222	17237	GTAGCTGGTTTGT GGG	20	173 3
959900	N/A	N/A	17295	17310	САТСТСТТАGGG CACC	79	173 4
959910	N/A	N/A	18393	18408	GTTTGGAAGTCG CCAT	77	173 5

959920	N/A	N/A	20284	20299	AGGAAGCCCAAT CAAG	85	173 6
959930	N/A	N/A	20512	20527	CAGATTGAGTCT CCTG	10	173 7
959940	N/A	N/A	20607	20622	TTTTACGATCATC ATT	72	173 8
959950	N/A	N/A	20661	20676	GCTTAGAAATTG CAGT	75	173 9
959960	N/A	N/A	20812	20827	AGGGTAATATTC AGAC	86	174 0
959970	N/A	N/A	20934	20949	TGTAGCAGACAG ATCA	74	174 1
959980	N/A	N/A	21000	21015	TTTAACAGCTCA GGTA	66	174 2
959990	N/A	N/A	21405	21420	ATTCTAGACATG GCCA	51	174 3
960000	N/A	N/A	21442	21457	AACCAATATACT GAGA	71	174 4
960010	N/A	N/A	21545	21560	AGACATATGACA TTTC	91	174 5
960020	N/A	N/A	22765	22780	ACATGACAGACT AACT	55	174 6
960030	N/A	N/A	24039	24054	CATCAATGCTGC ACTC	13	174 7

Таблица 28

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO

915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959271	425	440	5999	6014	GTTGAAGGATGG ATGG	90	174 8
959281	511	526	6085	6100	AGAGAGATGCCT ATTT	73	174 9
959291	813	828	12031	12046	GGTTCCTGTGCA GAG	79	175 0
959301	904	919	13640	13655	AAGAACCTGAAT GCAT	48	175 1
959311	1085	1100	16205	16220	GATGCTGAGACG CAGG	0	175 2
959321	1602	1617	25365	25380	ACAGACTCTTCTC TAG	45	175 3
959331	1643	1658	25406	25421	CCTCTGAAAGAA TCTG	81	175 4
959341	1673	1688	25436	25451	GTAGCTGCACAA AGAT	69	175 5
959351	1842	1857	25605	25620	TGGTGTCATTTCC CAA	19	175 6
959361	2115	2130	25878	25893	TTTTAGTAGTCA AGG	91	175 7
959371	2240	2255	26003	26018	ATTC AACAGGTA ACAA	69	175 8
959381	2271	2286	26034	26049	ACTAACATCTCA CTGA	33	175 9
959391	N/A	N/A	4313	4328	AGCTAGTGAGAA ACAA	47	176 0
959401	N/A	N/A	4764	4779	CTTTTATTGTTGC TAA	77	176 1
959411	N/A	N/A	4868	4883	AGTGTA CTTTAG GCTC	90	176 2

959421	N/A	N/A	5286	5301	CAGCCATAAATC TTGG	0	176 3
959431	N/A	N/A	5574	5589	AATGACATCATG GCTT	74	176 4
959441	N/A	N/A	5604	5619	TTTATTCAATGTG GCT	96	176 5
959451	N/A	N/A	5642	5657	TTGGGCTCAATG AAAT	0	176 6
959461	N/A	N/A	5714	5729	GCTTAGTATGAA ATAT	78	176 7
959471	N/A	N/A	5809	5824	GTA CTGTCTACTA TGG	78	176 8
959481	N/A	N/A	6160	6175	CTGCTTACATCCA CGA	4	176 9
959661	N/A	N/A	12154	12169	ACAGTAACTGGT AGCT	72	177 0
959671	N/A	N/A	12170	12185	CTGTTTGATTGTG CAG	50	177 1
959681	N/A	N/A	12211	12226	GCGCCTTTTATTT CCG	14	177 2
959691	N/A	N/A	12322	12337	CCTGACTATATA ACCA	56	177 3
959701	N/A	N/A	12689	12704	GACCGTGTTTCCA AAT	97	177 4
959711	N/A	N/A	12712	12727	AACTACCGAACG CAGT	48	177 5
959721	N/A	N/A	12759	12774	GGTAGAGTGGTA AGGC	95	177 6
959731	N/A	N/A	12828	12843	CATAGCCTTCTTT CTT	93	177 7
959741	N/A	N/A	12882	12897	AATCCTGTTAGA CAGC	90	177 8

959751	N/A	N/A	12903	12918	TATAAAGCACAC GGGA	82	177 9
959761	N/A	N/A	12933	12948	AATAAGAGCTGT CTCC	87	178 0
959771	N/A	N/A	12974	12989	CCCTAACAAACT TTGC	62	178 1
959781	N/A	N/A	13394	13409	AATGTCACCCTTC CAC	90	178 2
959791	N/A	N/A	13527	13542	CATTGGAAGACC GCAG	76	178 3
959801	N/A	N/A	13707	13722	ACCGCTAGTAAA TGCT	35	178 4
959811	N/A	N/A	13740	13755	TAGAACTAAGGC AAAT	65	178 5
959821	N/A	N/A	13916	13931	GGAGTCATGACA TCCC	42	178 6
959831	N/A	N/A	14302	14317	TGAGCAGATAAA TACA	75	178 7
959841	N/A	N/A	14425	14440	CTTCCCATCGAC ACA	79	178 8
959851	N/A	N/A	14573	14588	GCGCTCCTACTTA TCC	0	178 9
959861	N/A	N/A	15203	15218	ATATTGCCAGGT ATCT	67	179 0
959871	N/A	N/A	15763	15778	GTGTTGGTTTATA ACA	13	179 1
959881	N/A	N/A	17194	17209	ACTTAGTCCGTGT TCA	45	179 2
959891	N/A	N/A	17224	17239	CTGTAGCTGGTTT GTG	42	179 3
959901	N/A	N/A	17296	17311	CCATCTCTTAGGG CAC	53	179 4

959911	N/A	N/A	18394	18409	TGTTTGGAAGTC GCCA	87	179 5
959921	N/A	N/A	20289	20304	ATCAGAGGAAGC ССАА	84	179 6
959931	N/A	N/A	20514	20529	ACCAGATTGAGT СТСС	91	179 7
959941	N/A	N/A	20613	20628	СТСТААТТТТАСГ АТС	70	179 8
959951	N/A	N/A	20662	20677	AGCTTAGAAATT GCAG	0	179 9
959961	N/A	N/A	20813	20828	CAGGGTAATATT CAGA	87	180 0
959971	N/A	N/A	20936	20951	TTTGTAGCAGAC AGAT	18	180 1
959981	N/A	N/A	21001	21016	TTTTAACAGCTCA GGT	71	180 2
959991	N/A	N/A	21406	21421	AATTCTAGACAT GGCC	25	180 3
960001	N/A	N/A	21443	21458	ТААССААТАТАС TGAG	72	180 4
960011	N/A	N/A	22023	22038	CGCAAAAAGACA ACGA	16	180 5
960021	N/A	N/A	22766	22781	GACATGACAGAC ТААС	76	180 6
960031	N/A	N/A	24040	24055	ССАТСААТGCTG САСТ	61	180 7

Таблица 29

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 2,	SEQ ID NO: 2,	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле	SE Q
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	--------------------------------	--------------	---------

ния	стартов ый сайт	стоп-са йт	стартов ый сайт	стоп-са йт		ния PNPLA3	ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	97	702
959272	426	441	6000	6015	AGTTGAAGGATG GATG	76	180 8
959282	517	532	6091	6106	CTGGTAAGAGAG ATGC	64	180 9
959292	815	830	12033	12048	GAGGTTCCCTGT GCAG	81	181 0
959302	905	920	13641	13656	CAAGAACCTGAA TGCA	65	181 1
959312	1087	1102	16207	16222	AGGATGCTGAGA CGCA	66	181 2
959322	1604	1619	25367	25382	TCACAGACTCTTC TCT	50	181 3
959332	1644	1659	25407	25422	ACCTCTGAAAGA ATCT	69	181 4
959342	1675	1690	25438	25453	AGGTAGCTGCAC AAAG	78	181 5
959352	1903	1918	25666	25681	CAGTCTGACCAT TAAT	77	181 6
959362	2173	2188	25936	25951	GAAAAAGGTGTT CTAA	85	181 7
959372	2242	2257	26005	26020	AAATTCAACAGG TAAC	62	181 8
959382	2275	2290	26038	26053	TTCTACTAACATC TCA	80	181 9
959392	N/A	N/A	4732	4747	ATGATCATGTGG CGGT	80	182 0
959402	N/A	N/A	4765	4780	ACTTTTATTGTTG CTA	86	182 1

959412	N/A	N/A	4869	4884	GAGTGTA CTTTA GGCT	94	182 2
959422	N/A	N/A	5389	5404	CTATCAGGTGCA GGAG	93	182 3
959432	N/A	N/A	5575	5590	CAATGACATCAT GGCT	90	182 4
959442	N/A	N/A	5607	5622	TACTTTATTCAAT GTG	0	182 5
959452	N/A	N/A	5643	5658	ATTGGGCTCAAT GAAA	35	182 6
959462	N/A	N/A	5716	5731	TGGCTTAGTATG AAAT	80	182 7
959472	N/A	N/A	5864	5879	TTTGGCAAGGCC AGAA	0	182 8
959482	N/A	N/A	6960	6975	GCATAGAGGAAG CTCG	32	182 9
959662	N/A	N/A	12155	12170	GACAGTAACTGG TAGC	92	183 0
959672	N/A	N/A	12172	12187	TTCTGTTTGATTG TGC	97	183 1
959682	N/A	N/A	12280	12295	AGGTCTGGGTAT ATGT	93	183 2
959692	N/A	N/A	12323	12338	CCCTGACTATAT AACC	32	183 3
959702	N/A	N/A	12691	12706	TTGACCGTGTTTC CAA	94	183 4
959712	N/A	N/A	12713	12728	AAACTACCGAAC GCAG	92	183 5
959722	N/A	N/A	12760	12775	TGGTAGAGTGGT AAGG	94	183 6
959732	N/A	N/A	12829	12844	GCATAGCCTTCTT TCT	87	183 7

959742	N/A	N/A	12883	12898	CAATCCTGTTAG ACAG	13	183 8
959752	N/A	N/A	12904	12919	TTATAAAGCACA CGGG	87	183 9
959762	N/A	N/A	12934	12949	CAATAAGAGCTG TCTC	81	184 0
959772	N/A	N/A	13370	13385	TGCAGGCACCCC AGCA	0	184 1
959782	N/A	N/A	13395	13410	GAATGTCACCCT TCCA	90	184 2
959792	N/A	N/A	13528	13543	TCATTGGAAGAC CGCA	84	184 3
959802	N/A	N/A	13708	13723	GACCGCTAGTAA ATGC	57	184 4
959812	N/A	N/A	13741	13756	TTAGAАCTAAGG CAAA	78	184 5
959822	N/A	N/A	13917	13932	TGGAGTCATGAC ATCC	0	184 6
959832	N/A	N/A	14303	14318	CTGAGCAGATAA ATAC	74	184 7
959842	N/A	N/A	14553	14568	AGTCTTAATGTG GATT	76	184 8
959852	N/A	N/A	14667	14682	AGTGTCCCCATC CCCA	54	184 9
959862	N/A	N/A	15204	15219	AATATTGCCAGG TATC	56	185 0
959872	N/A	N/A	15765	15780	TAGTGTTGGTTA TAA	89	185 1
959882	N/A	N/A	17196	17211	TGACTTAGTCCGT GTT	43	185 2
959892	N/A	N/A	17225	17240	TCTGTAGCTGGTT TGT	61	185 3

959902	N/A	N/A	17298	17313	TCCCATCTCTTAG GGC	24	185 4
959912	N/A	N/A	18396	18411	TATGTTTGGAAG TCGC	91	185 5
959922	N/A	N/A	20290	20305	AATCAGAGGAAG CCCA	40	185 6
959932	N/A	N/A	20515	20530	AACCAGATTGAG TCTC	72	185 7
959942	N/A	N/A	20614	20629	TCTCTAATTTTAC GAT	23	185 8
959952	N/A	N/A	20663	20678	CAGCTTAGAAAT TGCA	24	185 9
959962	N/A	N/A	20814	20829	CCAGGGTAATAT TCAG	87	186 0
959972	N/A	N/A	20937	20952	CTTTGTAGCAGA CAGA	50	186 1
959982	N/A	N/A	21003	21018	TATTTTAACAGCT CAG	94	186 2
959992	N/A	N/A	21409	21424	TGCAATTCTAGA CATG	12	186 3
960002	N/A	N/A	21445	21460	ACTAACCAATAT ACTG	55	186 4
960012	N/A	N/A	22541	22556	CAACAGATTA GGAC	28	186 5
960022	N/A	N/A	22768	22783	AGGACATGACAG ACTA	66	186 6
960032	N/A	N/A	24041	24056	ACCATCAATGCT GCAC	79	186 7

Таблица 30

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959273	427	442	6001	6016	AAGTTGAAGGAT GGAT	86	1868
959283	694	709	11912	11927	TTGGCATCAATG AAGG	73	1869
959293	816	831	12034	12049	AGAGGTTCCCTG TGCA	80	1870
959303	906	921	13642	13657	CCAAGAACCTGA ATGC	65	1871
959313	1090	1105	16210	16225	GGCAGGATGCTG AGAC	43	1872
959323	1605	1620	25368	25383	CTCACAGACTCT TCTC	81	1873
959333	1646	1661	25409	25424	GCACCTCTGAAA GAAT	51	1874
959343	1677	1692	25440	25455	GGAGGTAGCTGC ACAA	73	1875
959353	1904	1919	25667	25682	ACAGTCTGACCA TTAA	85	1876
959363	2179	2194	25942	25957	TTAGGTGAAAAA GGTG	91	1877
959373	2258	2273	26021	26036	TGATTACATAA TACA	71	1878
959383	2277	2292	26040	26055	TATTCTACTAAC ATCT	38	1879
959393	N/A	N/A	4733	4748	AATGATCATGTG GCGG	93	1880

959403	N/A	N/A	4767	4782	TGACTTTTATTGT TGC	87	188 1
959413	N/A	N/A	4870	4885	TGAGTGTACTTT AGGC	94	188 2
959423	N/A	N/A	5392	5407	ATGCTATCAGGT GCAG	0	188 3
959433	N/A	N/A	5578	5593	GCACAATGACAT CATG	86	188 4
959443	N/A	N/A	5608	5623	TTACTTTATTCAA TGT	9	188 5
959453	N/A	N/A	5644	5659	TATTGGGCTCAA TGAA	80	188 6
959463	N/A	N/A	5798	5813	TATGGGAGCCAC ATGT	4	188 7
959473	N/A	N/A	5866	5881	CTTTTGGCAAGG CCAG	0	188 8
959483	N/A	N/A	7199	7214	TTAAACAGAGGA TGCA	31	188 9
959663	N/A	N/A	12156	12171	AGACAGTAACTG GTAG	75	189 0
959673	N/A	N/A	12199	12214	TCCGTTAACCAT CAAG	95	189 1
959683	N/A	N/A	12282	12297	TTAGGTCTGGGT ATAT	94	189 2
959693	N/A	N/A	12324	12339	CCCCTGACTATA TAAC	0	189 3
959703	N/A	N/A	12692	12707	CTTGACCGTGTTT CCA	97	189 4
959713	N/A	N/A	12715	12730	TTAAACTACCGA ACGC	95	189 5
959723	N/A	N/A	12761	12776	ATGGTAGAGTGG TAAG	77	189 6

959733	N/A	N/A	12832	12847	ATTGCATAGCCT TCTT	95	189 7
959743	N/A	N/A	12884	12899	ССААТCCTGTТА GACA	83	189 8
959753	N/A	N/A	12908	12923	CTGCTTATAAAG CACA	2	189 9
959763	N/A	N/A	12935	12950	ACAATAAGAGCT GTCT	85	190 0
959773	N/A	N/A	13372	13387	TTTGCAGGCACC CCAG	63	190 1
959783	N/A	N/A	13396	13411	TGAATGTCACCC TTCC	53	190 2
959793	N/A	N/A	13531	13546	GCATCATTGGAA GACC	86	190 3
959803	N/A	N/A	13713	13728	ACCAAGACCGCT AGTA	38	190 4
959813	N/A	N/A	13743	13758	TGTTAGAACTAA GGCA	79	190 5
959823	N/A	N/A	13919	13934	CCTGGAGTCATG ACAT	7	190 6
959833	N/A	N/A	14304	14319	TCTGAGCAGATA AATA	39	190 7
959843	N/A	N/A	14554	14569	AAGTCTTAATGT GGAT	84	190 8
959853	N/A	N/A	14669	14684	TTAGTGTCCCAT CCC	78	190 9
959863	N/A	N/A	15205	15220	GAATATTGCCAG GTAT	86	191 0
959873	N/A	N/A	15766	15781	TTAGTGTGGTTT ATA	92	191 1
959883	N/A	N/A	17198	17213	TTTGACTTAGTCC GTG	86	191 2

959893	N/A	N/A	17226	17241	CTCTGTAGCTGG TTTG	82	191 3
959903	N/A	N/A	17601	17616	TTGATAGTGAAT GTGT	83	191 4
959913	N/A	N/A	18397	18412	ATATGTTTGGAA GTCG	91	191 5
959923	N/A	N/A	20291	20306	CAATCAGAGGAA GCCC	34	191 6
959933	N/A	N/A	20516	20531	TAACCAGATTGA GTCT	66	191 7
959943	N/A	N/A	20615	20630	GTCTCTAATTTTA CGA	53	191 8
959953	N/A	N/A	20664	20679	ACAGCTTAGAAA TTGC	89	191 9
959963	N/A	N/A	20843	20858	CTGTATTAGCTC AATA	67	192 0
959973	N/A	N/A	20938	20953	TCTTTGTAGCAG ACAG	84	192 1
959983	N/A	N/A	21004	21019	TTATTTTAACAGC TCA	92	192 2
959993	N/A	N/A	21410	21425	CTGCAATTCTAG ACAT	29	192 3
960003	N/A	N/A	21535	21550	CATTCAGAGTA TAAG	46	192 4
960013	N/A	N/A	22708	22723	GATGTGAGTGAA ATAA	69	192 5
960023	N/A	N/A	22769	22784	AAGGACATGACA GACT	68	192 6
960033	N/A	N/A	24043	24058	CCACCATCAATG CTGC	58	192 7

Таблица 31

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	99	702
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATCAAT GAAG	69	1928
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTCCCT GTGC	83	1929
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGATGCT GAGA	22	1930
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGACTC TTCT	68	1931
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCTGAA AGAA	67	1932
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAGCTG CACA	85	1933
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAACC TCAT	51	1934
959384	N/A	N/A	4303	4318	AAACAAACCCTC CGTC	10	1935
959394	N/A	N/A	4734	4749	AAATGATCATGT GGCG	94	1936
959404	N/A	N/A	4768	4783	CTGACTTTTATTG TTG	74	1937
959414	N/A	N/A	4871	4886	GTGAGTGTACTTT AGG	98	1938
959424	N/A	N/A	5393	5408	AATGCTATCAGG	31	193

					TGCA		9
959434	N/A	N/A	5579	5594	TGCACAATGACA TCAT	88	194 0
959444	N/A	N/A	5621	5636	CTACCTGTGTCTT TTA	90	194 1
959454	N/A	N/A	5647	5662	ATATATTGGGCT CAAT	81	194 2
959474	N/A	N/A	5867	5882	ACTTTTGGCAAG GCCA	17	194 3
959484	N/A	N/A	7211	7226	CCGCAAACAAGG TTAA	22	194 4
959684	N/A	N/A	12283	12298	TTTAGGTCTGGGT ATA	93	194 5
959694	N/A	N/A	12325	12340	CCCCCTGACTAT ATAA	18	194 6
959704	N/A	N/A	12693	12708	TCTTGACCGTGTT TCC	97	194 7
959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCATAGC CTTC	96	194 8
959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCCTGT TAGA	59	194 9
959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATAAA GCAC	100	195 0
959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTTGCAGGCAC CCCA	72	195 1
959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGTCAC CCTT	92	195 2
959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGACCG CTAG	47	195 3
959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTATTA AAG	0	195 4
959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAATG	88	195

					TGGA		5
959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTCCCSA TCC	76	195 6
959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTGGTT TAT	95	195 7
959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTIONAGTC CGT	96	195 8
959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTGGA AGTC	87	195 9
959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAGATT GAGT	96	196 0
959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTAGAA ATTG	88	196 1
959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTAGCTC AAT	92	196 2
959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTAGCA GAC	84	196 3
959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTTATTTAACA GCT	85	196 4
959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAATTCT AGAC	61	196 5
960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGAGTG AAAT	70	196 6
960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACATGAC AGAC	87	196 7

Таблица 32

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов	SEQ ID NO: 1, стоп-са	SEQ ID NO: 2, стартов	SEQ ID NO: 2, стоп-са	Последовательность (5'-3')	% подавле ния	SE Q ID
-------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------	---------------------	---------------

	ый сайт	йт	ый сайт	йт		PNPLA3	NO
959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTTGCT TAAG	81	196 8
959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATCAAT GAA	62	196 9
959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGCTCAT CTC	64	197 0
959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCTCTGA AAG	72	197 1
959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGAGTT AAG	77	197 2
959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGAAC CTCA	71	197 3
959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGTGA AAAA	81	197 4
959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTCACAT AAT	70	197 5
959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGATCA TGTG	66	197 6
959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTTATT GTT	84	197 7
959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGTACTT TAG	94	197 8
959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTATCAG GTG	81	197 9
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAATGAC ATCA	86	198 0
959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTGTGT CTT	97	198 1
959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATATTGG GCT	97	198 2

959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGCAAG GCC	70	198 3
959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGTAGG TTAA	72	198 4
959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTCCTGG CAA	55	198 5
959675	N/A	N/A	12201	12216	TTCCGTTAACCA TCA	94	198 6
959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGTGGCT GGG	93	198 7
959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGACCGTG TTT	97	198 8
959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTAAACTACC GAAC	11	198 9
959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTGCAA ATTT	89	199 0
959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATCCTG TTAG	46	199 1
959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTATAAA GCA	42	199 2
959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAGGCA CCCC	87	199 3
959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATGTCAC CCT	94	199 4
959805	N/A	N/A	13716	13731	TTACCAAGACC GCTA	86	199 5
959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAGTAT TAA	0	199 6
959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAGCAT CACC	62	199 7
959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTCCCC ATC	78	199 8

959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATATTGC CAG	93	199 9
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTTAGTGTTG GTTT	94	200 0
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACCTCA AGAA	0	200 1
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTTTGG AAG	50	200 2
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAGAGG AAGC	41	200 3
959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTATTAC CTG	91	200 4
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCAGGG TAAT	91	200 5
959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATTAGCT CAA	90	200 6
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTGTAGC AGA	0	200 7
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAGGAA ATGA	64	200 8
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAGATGTG AGTG	78	200 9
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGACATG ACAG	80	201 0
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGAGGA AGGA	68	201 1

Таблица 33

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 2,	SEQ ID NO: 2,	Последовательнос ть (5'-3')	% подавле	SE Q
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	--------------------------------	--------------	---------

ния	стартов ый сайт	стоп-са йт	стартов ый сайт	стоп-са йт		ния PNPLA3	ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959276	447	462	6021	6036	CCTGTCGGAGGA ACTT	37	201 2
959286	699	714	11917	11932	TTGTTTTGGCATC AAT	73	201 3
959296	895	910	13631	13646	AATGCATCCAAA TATC	0	201 4
959306	1069	1084	16189	16204	TGGTCTAGCAGC TCAT	25	201 5
959316	1221	1236	19061	19076	TTACATAAGACA TTAT	35	201 6
959326	1614	1629	25377	25392	CTCAAGTGA CTC ACAG	85	201 7
959336	1650	1665	25413	25428	TTTAGCACCTCTG AAA	24	201 8
959346	1834	1849	25597	25612	TTTCCCAACCAG CTGA	60	201 9
959356	2096	2111	25859	25874	TCATCTTTGCAG ACCA	90	202 0
959366	2184	2199	25947	25962	TTTAGTTAGGTG AAAA	57	202 1
959376	2262	2277	26025	26040	TCACTGATTAC ATAA	86	202 2
959386	N/A	N/A	4306	4321	GAGAAACAAACC CTCC	0	202 3
959396	N/A	N/A	4738	4753	GTGCAAATGATC ATGT	69	202 4
959406	N/A	N/A	4771	4786	AAGCTGACTTTT ATTG	57	202 5

959416	N/A	N/A	5276	5291	TCTTGGGATGCA CAGG	49	202 6
959426	N/A	N/A	5397	5412	ССТТААТГСТАТС AGG	0	202 7
959436	N/A	N/A	5581	5596	AATGCACAATGA CATC	69	202 8
959446	N/A	N/A	5625	5640	AATTCTACCTGT GTCT	82	202 9
959456	N/A	N/A	5652	5667	TTTGATATATTG GGC	95	203 0
959466	N/A	N/A	5802	5817	СТАСТАТГГГГАГ CCAC	64	203 1
959476	N/A	N/A	5871	5886	ТААТАСТТТТГГС AAG	29	203 2
959486	N/A	N/A	7784	7799	ТТАТАГГСГАГА GCAC	0	203 3
959656	N/A	N/A	12147	12162	СТГГТАГСТССТ GGCA	44	203 4
959666	N/A	N/A	12164	12179	GATTGTGCAGAC AGTA	95	203 5
959676	N/A	N/A	12202	12217	АТТТССТТААСС ATC	93	203 6
959686	N/A	N/A	12288	12303	TGAGTTTTAGGT CTGG	96	203 7
959696	N/A	N/A	12669	12684	АТСАТСТТАГТГ GCTG	91	203 8
959706	N/A	N/A	12696	12711	TGTTCTTGACCGT GTT	98	203 9
959716	N/A	N/A	12719	12734	AAGGTТАААСТА CCGA	6	204 0
959726	N/A	N/A	12785	12800	TACATGGTCTGC AAAT	90	204 1

959736	N/A	N/A	12838	12853	CATTGCATTGCA TAGC	96	204 2
959746	N/A	N/A	12888	12903	AAAACCAATCCT GTTA	47	204 3
959756	N/A	N/A	12911	12926	CATCTGCTTATA AAGC	81	204 4
959766	N/A	N/A	12967	12982	AAACTTTGCAGC CTAT	93	204 5
959776	N/A	N/A	13376	13391	AGACTTTGCAGG CACC	90	204 6
959786	N/A	N/A	13400	13415	GGCTTGAATGTC ACCC	69	204 7
959796	N/A	N/A	13697	13712	AATGCTTGTCAA AAGG	70	204 8
959806	N/A	N/A	13717	13732	CTTTACCAAGAC CGCT	82	204 9
959816	N/A	N/A	13747	13762	TAAGTGTTAGAA CTAA	30	205 0
959826	N/A	N/A	14232	14247	ACCAACTTTTAG TATT	79	205 1
959836	N/A	N/A	14419	14434	CATCGACACAGC ATCA	59	205 2
959846	N/A	N/A	14557	14572	CCAAAGTCTTAA TGTG	53	205 3
959856	N/A	N/A	14676	14691	CCATCTCTTAGTG TCC	88	205 4
959866	N/A	N/A	15210	15225	CTTAGGAATATT GCCA	87	205 5
959876	N/A	N/A	15770	15785	AGGGTTAGTGTT GGTT	89	205 6
959886	N/A	N/A	17202	17217	TCTGTTTGACTTA GTC	70	205 7

959896	N/A	N/A	17290	17305	CTTAGGGCACCT CAAG	30	205 8
959906	N/A	N/A	17735	17750	TAATCTGGTCAT ATGG	43	205 9
959916	N/A	N/A	18445	18460	TGCTTACGGAGC ATAG	0	206 0
959926	N/A	N/A	20472	20487	CTCTAGACGGGA AGCT	31	206 1
959936	N/A	N/A	20601	20616	GATCATCATTATT ACC	71	206 2
959946	N/A	N/A	20652	20667	TTGCAGTGCCCT GGCC	31	206 3
959956	N/A	N/A	20804	20819	ATTCAGACCAGG GTAA	87	206 4
959966	N/A	N/A	20847	20862	ATGCCTGTATTA GCTC	65	206 5
959976	N/A	N/A	20942	20957	AGCCTCTTTGTA GCAG	5	206 6
959986	N/A	N/A	21008	21023	GAGGTTATTTTA ACAG	69	206 7
959996	N/A	N/A	21435	21450	ATACTGAGAGGA AATG	68	206 8
960006	N/A	N/A	21539	21554	ATGACATTTTCAG AGTA	88	206 9
960016	N/A	N/A	22715	22730	GTGTAAAGATGT GAGT	84	207 0
960026	N/A	N/A	24033	24048	TGCTGCACTCAA AGAG	0	207 1
960038	N/A	N/A	19377	19392	TCACAAGAGACT GGAC	31	207 2

Таблица 34

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959277	481	496	6055	6070	TGGTGGACATTG GCCG	5	207 3
959287	707	722	11925	11940	GGTGATGGTTGTT TTG	85	207 4
959297	896	911	13632	13647	GAATGCATCCAA ATAT	0	207 5
959307	1070	1085	16190	16205	GTGGTCTAGCAG CTCA	66	207 6
959317	1223	1238	19063	19078	CATTACATAAGA CATT	46	207 7
959327	1615	1630	25378	25393	CCTCAAGTGACT CACA	83	207 8
959337	1651	1666	25414	25429	CTTTAGCACCTCT GAA	71	207 9
959347	1835	1850	25598	25613	ATTTCCCAACCA GCTG	49	208 0
959357	2099	2114	25862	25877	TTATCATCTTTGC AGA	48	208 1
959367	2185	2200	25948	25963	TTTTAGTTAGGTG AAA	43	208 2
959377	2263	2278	26026	26041	CTCACTGATTCAC ATA	79	208 3
959387	N/A	N/A	4307	4322	TGAGAAACAAC	0	208

					ССТС		4
959397	N/A	N/A	4739	4754	TGTGCAAATGAT CATG	82	208 5
959407	N/A	N/A	4859	4874	TAGGCTCCTGGG ACCT	0	208 6
959417	N/A	N/A	5277	5292	ATCTTGGGATGC ACAG	89	208 7
959427	N/A	N/A	5567	5582	TCATGGCTTCCA GTGT	78	208 8
959437	N/A	N/A	5600	5615	TTCAATGTGGCTT CTA	96	208 9
959447	N/A	N/A	5627	5642	TТААТТСТАССТГ TGT	72	209 0
959457	N/A	N/A	5706	5721	TGAAATATCTCA TTAG	77	209 1
959467	N/A	N/A	5805	5820	TGTCTACTATGG GAGC	83	209 2
959477	N/A	N/A	5875	5890	ATGGTAATACTTT TGG	75	209 3
959657	N/A	N/A	12148	12163	ACTGGTAGCTCC TGGC	78	209 4
959667	N/A	N/A	12165	12180	TGATTGTGCAGA CAGT	97	209 5
959677	N/A	N/A	12203	12218	TATTTCCGTTAAC CAT	91	209 6
959687	N/A	N/A	12289	12304	CTGAGTTTTAGGT CTG	96	209 7
959697	N/A	N/A	12671	12686	GAATCATCTTAG TGGC	94	209 8
959707	N/A	N/A	12697	12712	TTGTTCTTGACCG TGT	98	209 9
959717	N/A	N/A	12753	12768	GTGGTAAGGCAT	35	210

					АСТА		0
959727	N/A	N/A	12789	12804	GGTGTACATGGT CTGC	97	210 1
959737	N/A	N/A	12839	12854	GCATTGCATTGC ATAG	92	210 2
959747	N/A	N/A	12890	12905	GGAAAACCAATC CTGT	69	210 3
959757	N/A	N/A	12927	12942	AGCTGTCTCCTCT ACT	70	210 4
959767	N/A	N/A	12968	12983	CAAACCTTTGCAG CCTA	95	210 5
959777	N/A	N/A	13377	13392	GAGACTTTGCAG GCAC	88	210 6
959787	N/A	N/A	13402	13417	TCGGCTTGAATG TCAC	67	210 7
959797	N/A	N/A	13700	13715	GTAAATGCTTGT CAAA	91	210 8
959807	N/A	N/A	13720	13735	AGTCTTTACCAA GACC	0	210 9
959817	N/A	N/A	13911	13926	CATGACATCCCA GTTC	29	211 0
959827	N/A	N/A	14233	14248	AACCAACTTTTA GTAT	27	211 1
959837	N/A	N/A	14420	14435	CCATCGACACAG CATC	89	211 2
959847	N/A	N/A	14567	14582	CTACTTATCCCCA AAG	16	211 3
959857	N/A	N/A	14677	14692	GCCATCTCTTAGT GTC	36	211 4
959867	N/A	N/A	15211	15226	CCTTAGGAATAT TGCC	75	211 5
959877	N/A	N/A	15771	15786	GAGGGTTAGTGT	93	211

					TGGT		6
959887	N/A	N/A	17218	17233	CTGGTTTGTGGGT TCT	75	211 7
959897	N/A	N/A	17291	17306	TCTTAGGGCACC TCAA	53	211 8
959907	N/A	N/A	17736	17751	TTAATCTGGTCAT ATG	0	211 9
959917	N/A	N/A	18852	18867	ACAAAAGCGACA AGGT	33	212 0
959927	N/A	N/A	20508	20523	TTGAGTCTCCTGA CCA	65	212 1
959937	N/A	N/A	20602	20617	CGATCATCATTAT TAC	87	212 2
959947	N/A	N/A	20653	20668	ATTGCAGTGCCC TGGC	69	212 3
959957	N/A	N/A	20805	20820	TATTCAGACCAG GGTA	89	212 4
959967	N/A	N/A	20848	20863	GATGCCTGTATT AGCT	72	212 5
959977	N/A	N/A	20944	20959	GCAGCCTCTTTGT AGC	0	212 6
959987	N/A	N/A	21010	21025	CTGAGGTTATTTT AAC	40	212 7
959997	N/A	N/A	21436	21451	TATACTGAGAGG AAAT	47	212 8
960007	N/A	N/A	21541	21556	ATATGACATTTC AGAG	91	212 9
960017	N/A	N/A	22716	22731	CGTGTAAGATG TGAG	87	213 0
960027	N/A	N/A	24035	24050	AATGCTGCACTC AAAG	31	213 1
960039	N/A	N/A	20215	20230	TAACAAACTATG	44	213

					ССТА		2
--	--	--	--	--	------	--	---

Таблица 35

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сЕт-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959274	439	454	6013	6028	AGGAACTTGCTT AAGT	73	213 3
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATCAAT GAAG	60	192 8
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTCCCT GTGC	77	192 9
959304	1063	1078	16183	16198	AGCAGCTCATCT CCCT	62	213 4
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGATGCT GAGA	13	193 0
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGACTC TTCT	72	193 1
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCTGAA AGAA	65	193 2
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAGCTG CACA	86	193 3
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAACC TCAT	54	193 4
959364	2181	2196	25944	25959	AGTTAGGTGAAA AAGG	92	213 5
959374	2260	2275	26023	26038	ACTGATTCACAT	78	213

					ААТА		6
959384	N/A	N/A	4303	4318	АААСАААСССТС СГТС	2	193 5
959394	N/A	N/A	4734	4749	АААТГАТКАТГТ ГГСС	94	193 6
959404	N/A	N/A	4768	4783	СТГАСТТТТАТТГ ТТГ	72	193 7
959414	N/A	N/A	4871	4886	ГТГАГТГТАСТТТ АГГ	97	193 8
959424	N/A	N/A	5393	5408	ААТГСТАТКАГГ ТГСА	31	193 9
959434	N/A	N/A	5579	5594	ТГСАСААТГАСА ТКАТ	87	194 0
959444	N/A	N/A	5621	5636	СТАСТГТГТСТТ ТТА	90	194 1
959454	N/A	N/A	5647	5662	АТАТАТТГГГСТ СААТ	80	194 2
959464	N/A	N/A	5799	5814	СТАТГГГГАССА КАТГ	24	213 7
959474	N/A	N/A	5867	5882	АСТТТТГГСААГ ГССА	23	194 3
959484	N/A	N/A	7211	7226	ССГСАААССААГГ ТТАА	0	194 4
959664	N/A	N/A	12157	12172	САГАСАГТААСТ ГГТА	96	213 8
959674	N/A	N/A	12200	12215	ТТССГТТААССАТ САА	97	213 9
959684	N/A	N/A	12283	12298	ТТТАГГТСТГГГТ АТА	93	194 5
959694	N/A	N/A	12325	12340	СССССТГАСТАТ АТАА	26	194 6
959704	N/A	N/A	12693	12708	ТСТТГАССГТГТТ	98	194

					TCC		7
959714	N/A	N/A	12716	12731	GTAAACTACCG AACG	35	214 0
959724	N/A	N/A	12763	12778	STATGGTAGAGT GGTA	93	214 1
959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCATAGC CTTC	97	194 8
959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCCTGT TAGA	55	194 9
959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATAAA GCAC	0	195 0
959764	N/A	N/A	12937	12952	GGACAATAAGAG CTGT	91	214 2
959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTTGCAGGCAC CCCA	72	195 1
959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGTCAC CCTT	92	195 2
959794	N/A	N/A	13532	13547	AGCATCATTGGA AGAC	92	214 3
959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGACCG CTAG	57	195 3
959814	N/A	N/A	13744	13759	GTGTTAGAACTA AGGC	94	214 4
959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTATTA AAG	0	195 4
959834	N/A	N/A	14306	14321	TTTCTGAGCAGA TAAA	66	214 5
959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAATG TGGA	87	195 5
959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTCCCCA TCC	77	195 6
959864	N/A	N/A	15208	15223	TAGGAATATTGC	89	214

					CAGG		6
959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTGGTT TAT	94	195 7
959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTTAGTC CGT	95	195 8
959894	N/A	N/A	17228	17243	AACTCTGTAGCT GGTT	41	214 7
959904	N/A	N/A	17603	17618	TCTTGATAGTGA ATGT	73	214 8
959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTGGA AGTC	89	195 9
959924	N/A	N/A	20292	20307	CCAATCAGAGGA AGCC	58	214 9
959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAGATT GAGT	81	196 0
959944	N/A	N/A	20617	20632	CTGTCTCTAATTT TAC	75	215 0
959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTAGAA ATTG	87	196 1
959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTAGTCT AAT	92	196 2
959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTAGCA GAC	83	196 3
959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTTATTTAACA GCT	85	196 4
959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAATTCT AGAC	54	196 5
960004	N/A	N/A	21537	21552	GACATTTTCAGAG TATA	93	215 1
960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGAGTG AAAT	69	196 6
960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACATGAC	75	196

					AGAC		7
960034	N/A	N/A	24613	24628	GCAAATCGGATC TTTG	32	215 2

Таблица 36

Подавление mRNA PNPLA3 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID
NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-са йт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-са йт	Последовательност ь (5'-3')	% подавле ния PNPLA3	SE Q ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTT GGC	98	702
959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTTGCT TAAG	80	196 8
959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATCAAT GAA	63	196 9
959295	823	838	12041	12056	AGAAGGTAGAGG TTCC	48	215 3
959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGCTCAT CTC	66	197 0
959315	1093	1108	16213	16228	CAGGGCAGGATG CTGA	2	215 4
959325	1608	1623	25371	25386	TGACTCACAGAC TCTT	60	215 5
959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCTCTGA AAG	54	197 1
959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGAGTT AAG	79	197 2
959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGAAC CTCA	68	197 3
959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGTGA	69	197

					AAAA		4
959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTCACAT AAT	73	197 5
959385	N/A	N/A	4305	4320	AGAAACAAACCC TCCG	70	215 6
959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGATCA TGTG	69	197 6
959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTTATT GTT	83	197 7
959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGTACTT TAG	94	197 8
959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTATCAG GTG	82	197 9
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAATGAC ATCA	84	198 0
959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTGTGT CTT	95	198 1
959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATATTGG GCT	97	198 2
959465	N/A	N/A	5800	5815	ACTATGGGAGCC ACAT	26	215 7
959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGCAAG GCC	69	198 3
959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGTAGG TТАА	70	198 4
959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTCCTGG CAA	50	198 5
959665	N/A	N/A	12162	12177	TTGTGCAGACAG ТААС	87	215 8
959675	N/A	N/A	12201	12216	TTCCGTTAACCA TCA	95	198 6
959685	N/A	N/A	12284	12299	TTTTAGGTCTGGG	81	215

					TAT		9
959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGTGGCT GGG	91	198 7
959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGACCGTG TTT	97	198 8
959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTTAAACTACC GAAC	26	198 9
959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTGCAA ATTT	89	199 0
959735	N/A	N/A	12837	12852	ATTGCATTGCATA GCC	95	216 0
959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATCCTG TTAG	54	199 1
959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTATAAA GCA	43	199 2
959765	N/A	N/A	12964	12979	CTTTGCAGCCTAT CCC	95	216 1
959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAGGCA CCCC	86	199 3
959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATGTCAC CCT	95	199 4
959795	N/A	N/A	13534	13549	TCAGCATCATTGG AAG	60	216 2
959805	N/A	N/A	13716	13731	TTTACCAAGACC GCTA	82	199 5
959815	N/A	N/A	13745	13760	AGTGTTAGAACT AAGG	93	216 3
959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAGTAT TAA	9	199 6
959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAGCAT CACC	59	199 7
959845	N/A	N/A	14556	14571	CAAAGTCTTAAT	84	216

					GTGG		4
959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTCCCC ATC	78	199 8
959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATATTGC CAG	91	199 9
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTTAGTGTTG GTTT	93	200 0
959885	N/A	N/A	17200	17215	TGTTTGACTIONAGT CCG	96	216 5
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACCTCA AGAA	0	200 1
959905	N/A	N/A	17734	17749	AATCTGGTCATAT GGT	42	216 6
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTTTGG AAG	55	200 2
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAGAGG AAGC	57	200 3
959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTATTAC CTG	93	200 4
959945	N/A	N/A	20651	20666	TGCAGTGCCCTG GCCT	40	216 7
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCAGGG TAAT	93	200 5
959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATTAGCT CAA	88	200 6
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTGTAGC AGA	0	200 7
959985	N/A	N/A	21007	21022	AGGTTATTTTAAC AGC	94	216 8
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAGGAA ATGA	65	200 8
960005	N/A	N/A	21538	21553	TGACATTTTCAGA	87	216

					GTAT		9
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAGATGTG AGTG	75	200 9
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGACATG ACAG	78	201 0
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGAGGA AGGA	64	201 1

Пример 2. Дозозависимое антисмысловое подавление PNPLA3 человека в клетках A431

Гэпмеры из примера 1, демонстрирующие *in vitro* значительное подавление mRNA PNPLA3 отбирали и тестировали в различных дозах в клетках A431. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в показанных ниже отдельных таблицах. Клетки высевали при плотности 10000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с помощью различных концентраций антисмыслового олигонуклеотида, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составлявшего примерно 16 часов, РНК выделяли из клеток и измеряли уровни mRNA PNPLA3 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней mRNA использовали набор праймеров и зондов для человека RTS36070. Уровни mRNA PNPLA3 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления PNPLA3 относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого олигонуклеотида. Уровни mRNA PNPLA3 значительно снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами.

Таблица 37

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912712	27	67	76	74	0,2
912732	54	78	88	87	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

912733	45	74	85	88	< 0,1
912734	33	64	80	83	0,1
912756	46	72	89	92	< 0,1
912757	31	62	78	86	0,2
912758	38	70	85	90	0,1
912759	66	92	97	98	< 0,1
912772	46	63	79	88	0,1
912795	40	64	83	84	0,1
912812	43	81	88	88	< 0,1
912822	81	83	92	86	< 0,1
912823	67	80	91	86	< 0,1
912825	58	80	86	88	< 0,1
912834	37	75	81	84	0,1
912841	17	62	79	69	0,3
912847	70	83	90	91	< 0,1
912848	80	89	90	90	< 0,1
912855	48	62	77	80	0,1

Таблица 38

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	68	94	94	98	< 0,1
912813	57	84	90	87	< 0,1
912856	60	81	91	88	< 0,1
912859	48	79	81	72	< 0,1
912864	60	88	90	90	< 0,1
912870	67	81	91	94	< 0,1
912871	21	67	84	89	0,2
912872	18	73	90	92	0,2
912876	43	70	87	92	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

912933	68	89	90	90	< 0,1
912940	86	91	95	96	< 0,1
912941	87	94	96	96	< 0,1
912952	68	85	90	91	< 0,1
912953	80	90	95	93	< 0,1
912964	59	78	88	91	< 0,1
912973	53	70	87	91	< 0,1
912980	54	77	84	88	< 0,1
912985	23	61	81	87	0,2
912988	65	83	86	89	< 0,1

Таблица 39

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	72	95	97	99	< 0,1
912874	78	90	96	97	< 0,1
912875	64	83	92	94	< 0,1
912886	49	78	85	92	< 0,1
912931	68	88	94	95	< 0,1
912934	57	83	90	92	< 0,1
912936	50	78	89	89	< 0,1
912938	57	73	85	87	< 0,1
912943	64	84	90	93	< 0,1
912954	80	92	93	94	< 0,1
912970	44	73	86	90	< 0,1
912986	56	78	91	92	< 0,1
912987	79	90	92	88	< 0,1
912992	21	59	74	81	0,3
915603	50	88	96	98	< 0,1
915623	81	96	98	98	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

915643	67	89	94	96	< 0,1
916602	79	92	95	96	< 0,1
916642	44	83	91	93	< 0,1

Таблица 40

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	73	94	98	99	< 0,1
915484	67	87	93	95	< 0,1
915543	34	69	87	90	0,1
915604	54	78	91	95	< 0,1
915763	63	80	87	87	< 0,1
915904	50	83	92	94	< 0,1
915923	63	74	82	87	< 0,1
916183	33	78	89	91	0,1
916303	58	73	84	91	< 0,1
916343	15	72	76	87	0,2
916563	46	74	90	95	< 0,1
916582	48	74	89	91	< 0,1
916623	64	81	91	94	< 0,1
916702	45	70	78	79	< 0,1
916761	46	75	85	88	< 0,1
916781	55	79	86	87	< 0,1
916782	62	87	91	93	< 0,1
916802	66	88	94	91	< 0,1
916822	29	72	83	87	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

Таблица 41

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	72	95	98	99	< 0,1
915525	51	76	88	84	< 0,1
915546	39	79	90	94	0,1
915605	59	84	96	96	< 0,1
915606	74	94	99	98	< 0,1
915625	72	82	91	95	< 0,1
915944	36	71	75	83	0,1
916065	36	62	78	79	0,1
916144	71	86	90	92	< 0,1
916163	36	67	81	74	0,1
916164	82	88	89	92	< 0,1
916184	60	79	87	89	< 0,1
916304	46	65	80	84	0,1
916324	57	77	87	92	< 0,1
916344	41	70	83	88	0,1
916564	38	66	88	94	0,1
916604	67	87	95	96	< 0,1
916624	43	59	79	87	0,1
916803	67	84	93	92	< 0,1

Таблица 42

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

5

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	70	94	98	99	< 0,1
915486	35	64	82	90	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

915487	62	89	94	95	< 0,1
915626	67	83	92	94	< 0,1
915786	65	84	88	88	< 0,1
916145	53	66	85	87	< 0,1
916146	62	77	86	86	< 0,1
916165	71	86	89	88	< 0,1
916166	71	83	87	88	< 0,1
916305	57	86	90	92	< 0,1
916306	86	96	98	98	< 0,1
916325	59	78	83	86	< 0,1
916345	21	47	67	73	0,4
916545	63	88	95	94	< 0,1
916546	66	85	92	95	< 0,1
916625	47	71	84	92	< 0,1
916706	22	65	80	85	0,2
916765	67	85	92	93	< 0,1
916845	38	71	80	87	0,1

Таблица 43

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	97	99	100	100	< 0,1
915608	66	91	97	97	< 0,1
915609	71	97	99	99	< 0,1
915627	0	26	53	62	1,3
915768	39	69	86	91	0,1
915908	49	70	80	85	< 0,1
915987	47	60	75	78	0,1
916008	45	69	84	83	< 0,1
916187	71	82	88	92	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

916247	34	72	83	84	0,1
916287	31	70	90	91	0,1
916547	79	93	97	97	< 0,1
916566	8	45	73	81	0,5
916586	47	67	89	91	< 0,1
916587	48	81	90	94	< 0,1
916606	18	64	87	90	0,2
916607	72	94	94	95	< 0,1
916627	18	51	82	79	0,3
916805	18	65	78	81	0,2

Таблица 44

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	64	92	97	99	< 0,1
915610	74	94	98	99	< 0,1
915789	35	72	82	85	0,1
915909	52	69	82	86	< 0,1
915929	13	32	60	59	1,0
915969	39	54	74	74	0,2
915989	46	67	81	86	0,1
916069	24	59	75	56	0,3
916148	42	71	85	80	< 0,1
916168	28	54	74	68	0,3
916188	22	42	72	70	0,4
916309	30	77	91	96	0,1
916348	41	57	65	73	0,1
916549	64	85	94	96	< 0,1
916568	54	66	81	87	< 0,1
916569	60	86	92	95	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

916728	22	50	68	73	0,4
916788	60	89	94	96	< 0,1
916848	49	75	89	95	< 0,1

Таблица 45

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	81	93	98	100	< 0,1
915390	9	40	67	77	0,6
915611	46	80	93	88	< 0,1
915630	52	69	81	82	< 0,1
915910	44	64	79	80	0,1
915931	83	88	89	86	< 0,1
916149	73	87	89	83	< 0,1
916150	51	68	77	84	< 0,1
916189	60	73	77	79	< 0,1
916310	45	77	88	95	< 0,1
916330	48	67	84	86	< 0,1
916550	62	85	94	97	< 0,1
916570	89	96	98	98	< 0,1
916629	26	53	73	86	0,3
916630	52	68	87	91	< 0,1
916670	43	77	78	85	< 0,1
916730	61	74	82	86	< 0,1
916768	35	57	67	72	0,2
916789	79	92	96	96	< 0,1

5

Таблица 46

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер	% подавления PNPLA3	IC ₅₀
-------	---------------------	------------------

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

соединения	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	(мкМ)
912759	76	94	96	99	< 0,1
915532	31	66	82	92	0,1
915612	54	77	86	90	< 0,1
915732	42	63	80	84	0,1
915932	45	71	88	89	< 0,1
915951	26	58	71	74	0,3
915991	67	84	85	85	< 0,1
915992	54	78	86	87	< 0,1
916112	35	67	76	78	0,1
916151	51	79	87	90	< 0,1
916311	36	70	81	87	0,1
916331	56	85	93	95	< 0,1
916332	82	91	94	96	< 0,1
916390	30	41	68	64	0,5
916552	79	93	96	97	< 0,1
916571	53	78	90	94	< 0,1
916631	48	77	86	90	< 0,1
916651	81	89	94	95	< 0,1
916711	37	66	85	91	0,1

Таблица 47

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	58	90	98	99	< 0,1
915474	51	79	90	93	< 0,1
915493	48	58	83	80	0,1
915494	46	73	86	90	< 0,1
915674	49	72	89	93	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

915933	40	63	75	79	0,1
916153	68	86	89	91	< 0,1
916172	85	89	87	87	< 0,1
916173	81	90	91	88	< 0,1
916292	64	83	92	92	< 0,1
916312	60	84	91	92	< 0,1
916333	75	92	96	96	< 0,1
916572	29	62	79	88	0,2
916592	52	74	89	90	< 0,1
916593	25	67	83	93	0,2
916613	46	75	89	92	< 0,1
916652	65	83	91	88	< 0,1
916672	73	89	93	90	< 0,1
916772	50	61	83	89	< 0,1

Таблица 48

Многодозовый анализ сEt-гепмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	50	89	96	99	< 0,1
915534	0	33	66	57	1,1
915535	51	81	92	96	< 0,1
915634	18	67	79	84	0,2
915635	44	72	86	91	0,1
915675	36	68	82	90	0,1
915735	45	68	73	84	0,1
915936	36	67	78	83	0,1
915995	78	87	90	89	< 0,1
915996	83	91	93	92	< 0,1
916174	80	84	86	81	< 0,1
916175	55	82	86	89	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

916334	50	82	92	94	< 0,1
916335	52	76	89	93	< 0,1
916575	62	88	93	93	< 0,1
916753	49	69	76	74	< 0,1
916774	49	72	86	91	< 0,1
916794	26	64	85	85	0,2
916873	16	49	72	82	0,4

Таблица 49

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	57	90	97	99	< 0,1
915477	47	65	88	93	0,1
915478	47	78	90	95	< 0,1
915497	63	68	79	86	< 0,1
915637	67	91	97	98	< 0,1
916037	15	47	70	61	0,6
916236	80	87	90	88	< 0,1
916336	52	67	81	87	< 0,1
916576	50	76	89	93	< 0,1
916596	55	82	93	94	< 0,1
916636	42	71	87	90	0,1
916637	56	85	90	93	< 0,1
916715	27	38	68	68	0,5
916716	35	77	89	93	0,1
916796	14	62	84	89	0,3
916814	22	44	70	79	0,4
916815	56	79	87	89	< 0,1
916816	33	72	83	93	0,1
916874	5	34	61	70	0,8

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

Таблица 50

Многодозовый анализ сЕт-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	56	91	97	100	< 0,1
915479	38	70	89	94	0,1
915618	42	63	75	85	0,1
915619	65	87	96	97	< 0,1
915638	31	64	80	82	0,2
915639	33	78	88	93	0,1
915778	41	50	78	87	0,2
916058	26	34	73	81	0,4
916177	38	55	83	82	0,1
916238	84	91	93	93	< 0,1
916298	79	87	92	94	< 0,1
916318	59	71	91	94	< 0,1
916338	71	91	94	92	< 0,1
916558	73	89	94	94	< 0,1
916577	41	66	78	82	0,1
916578	69	85	91	93	< 0,1
916638	46	84	90	92	< 0,1
916757	33	60	82	88	0,2
916817	31	67	82	87	0,1

5

Таблица 51

Многодозовый анализ сЕт-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
841947	50	78	89	92	< 0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

912759	75	50	85	99	< 0,1
912986	54	78	90	95	< 0,1
915480	61	87	94	97	< 0,1
915519	47	77	86	85	< 0,1
915620	46	75	88	91	< 0,1
915780	24	76	92	94	0,1
915920	23	65	79	82	0,2
916020	45	80	85	81	< 0,1
916299	59	87	92	93	< 0,1
916339	88	95	97	97	< 0,1
916340	83	96	97	98	< 0,1
916559	41	68	83	89	0,1
916579	71	86	96	96	< 0,1
916580	59	90	95	96	< 0,1
916618	10	47	70	78	0,5
916639	38	58	80	86	0,1
916778	68	87	92	94	< 0,1
916818	60	77	90	91	< 0,1

Таблица 52

Многодозовый анализ сEt-гепмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	4000 нМ	
912759	60	0	85	99	0,3
915541	48	71	89	91	< 0,1
915542	50	72	86	93	< 0,1
915601	8	53	84	84	0,3
915602	1	56	77	91	0,4
915621	21	54	75	80	0,3
915622	0	44	73	84	0,5
915922	27	64	79	85	0,2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

916042	6	57	89	88	0,3
916140	43	82	90	89	< 0,1
916141	72	88	93	91	< 0,1
916180	33	62	69	83	0,2
916181	53	80	89	92	< 0,1
916341	0	78	94	94	0,3
916560	72	91	95	94	< 0,1
916581	38	76	91	91	0,1
916601	44	80	88	90	< 0,1
916701	61	83	91	93	< 0,1
916780	75	91	93	94	< 0,1

Таблица 53

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	52	86	96	99	< 0,01
959430	42	76	90	95	< 0,01
959440	39	73	92	98	0,02
959470	46	73	89	94	< 0,01
959670	52	90	96	98	< 0,01
959680	50	75	91	96	< 0,01
959730	83	96	98	98	< 0,01
959740	50	70	90	96	< 0,01
959820	40	69	85	92	0,02
959830	46	69	93	97	0,02
959880	34	62	85	93	0,03
960010	48	78	92	95	< 0,01

5

Таблица 54

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	53	87	98	99	< 0,01
959271	55	74	91	91	< 0,01
959360	7	43	79	85	0,1
959361	60	87	93	94	< 0,01
959411	56	76	91	94	< 0,01
959441	50	81	93	97	< 0,01
959460	0	29	75	90	0,2
959701	62	91	97	98	< 0,01
959721	80	94	97	97	< 0,01
959731	25	64	82	91	0,05
959741	41	65	83	91	0,02
959750	0	26	65	87	0,2
959761	28	60	84	91	0,05
959781	39	58	75	87	0,04
959911	20	54	78	90	0,1
959921	37	61	83	91	0,03
959931	48	72	89	92	< 0,01
959960	11	51	79	90	0,1
959961	38	64	85	92	0,03

Таблица 55

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	11	71	93	98	0,1
959412	52	77	90	94	< 0,01
959413	34	82	95	97	0,02
959422	15	50	80	87	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

959432	33	60	86	95	0,04
959662	0	53	84	92	0,1
959672	54	85	95	97	< 0,01
959673	18	62	88	95	0,1
959682	46	77	90	91	< 0,01
959702	39	71	91	96	0,02
959703	81	96	99	99	< 0,01
959712	4	30	75	92	0,1
959713	0	53	86	96	0,1
959722	33	80	90	94	0,02
959733	31	68	92	96	0,03
959782	35	63	86	94	0,03
959872	29	64	77	89	0,04
959912	25	69	89	92	0,04
959982	21	61	83	91	0,1

Таблица 56

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках А431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	2	73	93	98	0,1
959363	49	82	91	91	< 0,01
959393	38	71	87	95	0,02
959394	27	73	91	97	0,03
959414	69	94	98	99	< 0,01
959664	51	77	95	98	< 0,01
959674	43	74	95	98	0,02
959683	14	71	90	96	0,05
959704	57	92	98	99	< 0,01
959724	0	68	90	95	0,1
959734	71	93	98	98	< 0,01

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

959814	24	76	90	95	0,03
959873	38	53	83	90	0,04
959874	51	82	95	97	< 0,01
959884	44	77	94	97	< 0,01
959913	18	50	85	92	0,1
959953	6	51	85	92	0,1
959983	22	54	81	92	0,1
960004	10	71	92	96	0,1

Таблица 57

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	12	69	93	98	0,1
959364	32	72	89	91	0,03
959415	21	70	91	96	0,04
959444	6	47	82	91	0,1
959445	32	70	92	97	0,03
959455	61	87	95	97	< 0,01
959675	20	56	80	94	0,1
959684	8	47	83	86	0,1
959705	77	95	98	99	< 0,01
959735	12	67	90	95	0,1
959764	4	32	80	92	0,1
959765	1	59	88	93	0,1
959784	3	35	75	90	0,1
959785	27	72	92	96	0,03
959794	0	0	53	83	0,3
959864	26	61	84	91	0,05
959885	49	81	95	96	< 0,01
959914	7	43	76	89	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

959964	17	55	83	91	0,1
--------	----	----	----	----	-----

Таблица 58

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	
915609	0	73	95	97	0,1
959456	66	90	97	98	< 0,01
959666	29	60	89	97	0,04
959676	15	44	81	93	0,1
959686	71	92	97	97	< 0,01
959695	40	75	91	93	0,02
959696	21	81	90	92	0,03
959706	81	95	98	98	< 0,01
959725	8	55	76	84	0,1
959726	0	59	88	91	0,1
959736	46	84	94	98	< 0,01
959766	22	57	83	94	0,1
959776	1	53	87	93	0,1
959815	31	67	89	91	0,03
959865	6	49	84	91	0,1
959875	34	74	91	92	0,02
959935	22	55	84	94	0,1
959955	0	55	83	89	0,1
959985	29	71	88	93	0,03

5

Таблица 59

Многодозовый анализ сEt-гэпмеров 3-10-3 в клетках A431

Номер соединения	% подавления PNPLA3				IC ₅₀ (мкМ)
	15,6 нМ	62,5 нМ	250 нМ	1000 нМ	

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

915609	37	80	96	99	0,02
959356	40	71	87	88	0,02
959417	25	58	83	92	0,1
959437	65	88	94	95	< 0,01
959667	37	69	90	95	0,02
959677	29	56	82	92	0,05
959687	51	79	93	97	< 0,01
959697	51	75	93	95	< 0,01
959707	81	94	98	98	< 0,01
959727	71	92	96	96	< 0,01
959737	45	75	89	94	< 0,01
959767	47	76	93	96	< 0,01
959797	32	59	87	94	0,04
959856	13	35	67	80	0,1
959876	38	75	89	90	0,02
959877	40	81	89	94	< 0,01
959956	25	25	66	85	0,1
960006	13	40	68	83	0,1
960007	24	59	88	91	0,05

Пример 3. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3 человека, у мышей линии BALB/c

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

Олигонуклеотиды Ionis, отобранные после проведения вышеприведенных исследований, конъюгировали с концевой кэп-структурой 3'-ТНА-С₆-GalNAc₃-(3R,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-олфосфатом (в дальнейшем называемой 3'-ТНА).

Обработка

Группам самцов мышей в возрасте от 6 до 7 недель однократно вводили путем инъекции подкожно 200 мг/кг модифицированных олигонуклеотидов. Одной группе

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

самцов мышей BALB/c вводили путем инъекции PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 72-96 часов после однократной дозы и плазму крови собирали для дальнейшего анализа.

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени, измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Из дальнейших исследований исключали модифицированные олигонуклеотиды, которые обуславливали изменения уровней трансаминаз, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. Олигонуклеотиды, которые считались переносимыми в данном исследовании и были отобраны для дальнейшей оценки, представлены в приведенной ниже таблице. 'Исходный олигонуклеотид' указывает на олигонуклеотид Ionis, который был описан в вышеприведенных исследованиях и который конъюгировали с 3'-ТНА и тестировали в данном исследовании.

Таблица 60

Антисмысловые олигонуклеотиды, которые использовали в исследовании на мышах BALB/c

ID соединения	ID исходного олигонуклеотида
975746	916339
975747	912941
975748	916306
975755	916332
975760	912848
975764	916298
975766	916552
975767	916789
975768	916602
975770	912874
975771	916333
975772	916780
975775	916672
975777	916558
975780	916607

975783	916338
975788	912847
975790	916778
975792	912870
975794	916802
975797	916637
975799	912732
975800	912733
975803	912813
975804	912823
975805	912834
975806	912855
975807	912856
975808	912864
975809	912871
975810	912872
975811	912875
975813	912931
975814	912934
975815	912936
975816	912938
975817	912943
975820	912988
975822	915486
975829	915619
975836	915780
975840	915989
975844	916151
975849	916292
975850	916299
975851	916303
975852	916309

975853	916310
975854	916312
975855	916318
975856	916324
975857	916331
975858	916334
975859	916335
975860	916336
975861	916549
975862	916550
975864	916563
975865	916564
975866	916568
975868	916571
975869	916575
975870	916580
975871	916581
975873	916586
975875	916601
975878	916624
975879	916625
975880	916636
975881	916638
975883	916670
975886	916711
975887	916716
975888	916774
975889	916781
975890	916782
975891	916788
975893	916815
975894	916816

975895	916817
975896	916818
975897	916822
975898	916845
994288	959455
994289	960010
994290	959361
994291	959271

Пример 4. Эффект антисмыслового подавления PNPLA3 в модели на трансгенных мышах

5 Применяли модель на мышах, трансгенных по PNPLA3, созданную Калифорнийским университетом, Ирвайн, на основе мышей C57BL/6 дикого типа. Модель на мышах предусматривала геномную конструкцию, содержащую фосмиду с полным геном PNPLA3, любезно предоставленную Вашингтонским университетом. В данной модели оценивали эффективность олигонуклеотидов Ionis.

Обработка

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

15 Мышей, трансгенных по hPNPLA3, разделяли на группы по 2 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции олигонуклеотида Ionis в дозе 2,5 мг/кг в дни 1 и 8. Одна группа из 4 мышей получала подкожные инъекции PBS в дни 1 и 8. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

20 В день 10 РНК экстрагировали из печени для ПЦР-анализа в реальном времени с целью измерения экспрессии mRNA PNPLA3. Оба набора праймеров и зондов RTS36070 и RTS36075 применяли для измерения уровней mRNA PNPLA3. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем,

нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как представлено в приведенной ниже таблице, обработка с помощью антисмысловых олигонуклеотидов Ionis приводила к значительному снижению уровня mRNA PNPLA3 по сравнению с PBS-контролем. '0' указывает на то, что олигонуклеотиды не подавляли экспрессию mRNA.

5

Таблица 61

Процент подавления mRNA PNPLA3 в печени трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

ID соединения	Подавление (%), измеренное с помощью RTS36070	Подавление (%), измеренное с помощью RTS36075
975746	99	99
975747	99	99
975748	98	98
975755	99	99
975760	96	97
975764	75	83
975766	99	99
975767	98	98
975768	98	98
975770	97	97
975771	98	99
975772	96	96
975775	90	91
975777	85	89
975780	44	63
975783	87	90
975788	0	26
975790	0	0
975792	9	34
975794	44	50

975797	0	0
975799	0	0
975800	0	5
975803	68	68
975804	11	38
975805	0	0
975806	0	0
975807	0	0
975808	47	58
975809	0	19
975810	12	22
975811	19	32
975813	36	39
975814	48	54
975815	78	77
975816	56	56
975817	84	86
975820	35	45
975822	0	0
975829	98	98
975836	85	91
975840	19	44
975844	21	31
975849	88	89
975850	41	48
975851	5	18
975852	24	41
975853	0	0
975854	0	0
975855	0	0
975856	45	31
975857	73	67

975858	58	40
975860	92	92
975861	66	49
975862	46	36
975864	16	21
975865	0	0
975866	40	41
975868	56	48
975869	30	19
975870	0	14
975871	0	0
975875	75	73
975878	18	12
975879	7	0
975880	0	0
975881	54	54
975883	77	80
975886	18	28
975887	49	57
975888	10	9
975889	90	91
975890	96	98
975891	97	98
975893	95	95
975894	85	87
975895	89	89
975896	91	89
975898	94	95
975897	96	97
975873	99	99
994288	99	99
994289	98	99

994290	98	99
994291	95	95
975859	95	96

Пример 5. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3 человека, у мышей CD1

Мыши CD1® (Charles River, Массачусетс) представляют собой многоцелевую мышиную модель, часто применяемую для тестирования безопасности и эффективности. Мышей обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами Ionis, отобранными после проведения исследований, описанных выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Олигонуклеотиды Ionis, отобранные после проведения вышеприведенных исследований, конъюгировали с концевой кэп-структурой 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C₆GalNAC3 (в дальнейшем называемой 5'-ТНА). Тестируемые олигонуклеотиды Ionis представлены в приведенной ниже таблице. '№ ION неконъюгированного исходного соединения' относится к олигонуклеотиду Ionis, описанному в вышеприведенных исследованиях *in vitro*, который имеет такую же последовательность. '№ ION аналога, конъюгированного с 3'-ТНА' относится к олигонуклеотиду, конъюгированному с 3'-ТНА, который имеет такую же последовательность и оценивался выше в исследованиях на мышах.

Таблица 62

5'-ТНА-олигонуклеотиды, тестируемые в исследовании переносимости у мышей CD1

ID соединения	№ ION неконъюгированного исходного соединения	№ ION аналога, конъюгированного с 3'-ТНА	Последовательность	SEQ ID NO
975591	916339	975746	GGATATATTGGGCTC A	151 2
975592	912941	975747	TTGCATTGCATAGCCT	182
975593	916306	975748	GTGTACTTTAGGCTCC	598
975600	916332	975755	CACAATGACATCATG G	102 0

975605	912848	975760	CGTTTTTAGTAGTCAA	141
975611	916552	975766	ССТТТТАТТТССГТТА	102 4
975612	916789	975767	ГТААТАТТСАГАССА G	217 8
975613	916602	975768	СТАГТАААТГСТТГТ С	217 6
975615	912874	975770	АТАСТТТТГГСААГГ С	217
975616	916333	975771	СТТТАТТСААТГТГГС	217 4
975617	916780	975772	АГАААТТГСАГТГСС С	166 5
975674	915619	975829	ГАСТТТАГГГСАГАТ G	140 0
975704	916335	975859	ТААТТСТАСТТГТГТС	122 7
975718	916586	975873	ААСТТТГСАГССТАТ С	605
975735	916782	975890	СТТАГАААТТГСАГТ G	408
975736	916788	975891	ТААТАТТСАГАССАГ G	830
975738	916815	975893	СААТТСТАГАСАТГГ С	131 3
975742	916822	975897	ТАТГАСАТТТСАГАГ Т	410
975743	916845	975898	ГТАААГАТГТГАГТГ А	618
994282	959455	994288	ТТГГАТАТАТТГГГС Т	198 2
994283	960010	994289	АГАСАТАТГАСАТТТ	174

			C	5
994284	959361	994290	TTTTTAGTAGTCAAG G	175 7
994285	959271	994291	GTTGAAGGATGGATG G	174 8

Обработка

Группам по четыре мыши CD1 в каждой в течение 6 недель еженедельно вводили путем подкожной инъекции олигонуклеотиды Ionis в количестве 15 мг/кг, предусматривая при этом одну нагрузочную дозу в день 4 (в общей сложности 8 доз). Одной группе самцов мышей CD1 в течение 6 недель вводили путем инъекции подкожно PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы и собирали органы и плазму крови для дополнительного анализа.

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции печени и почек измеряли уровни трансаминаз (ALT и AST), альбумина, общего билирубина и креатинина в плазме крови в неделю 3 с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Результаты представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды Ionis, которые обуславливали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 63

Уровни различных биохимических маркеров плазмы крови у мышей CD1 в неделю 3

	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Общий билирубин (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)
PBS	2,9	31	64	0,4	0,1
975611	2,7	640	385	0,3	0,1
994282	2,4	76	83	0,3	0,1
975592	3,0	786	942	0,5	0,1
975600	2,7	334	431	0,3	0,1
975591	2,6	62	115	0,4	0,1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

975718	2,4	1717	2183	1,2	0,1
994284	2,7	41	97	0,3	0,1
994283	2,8	216	154	0,3	0,1
975616	3,0	69	137	0,3	0,1
975612	2,7	47	218	0,4	0,1
975674	2,9	134	114	0,4	0,1
975613	2,8	60	277	0,3	0,1
975593	2,7	429	405	0,4	0,1
975736	2,9	46	63	0,2	0,2
975735	2,5	46	79	0,2	0,1
975742	2,6	152	96	0,2	0,1
975615	2,9	207	189	0,4	0,1
975617	2,9	65	70	0,3	0,1
975605	2,9	67	92	0,3	0,1
975704	2,4	33	61	0,2	0,1
975738	2,6	43	67	0,2	0,1
975743	2,9	119	126	0,4	0,1
994285	2,8	400	353	0,2	0,1

Гематологические анализы

5 Кровь, полученную от выбранных групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения числа тромбоцитов. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды Ionis, которые обуславливали изменения числа тромбоцитов, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 64

Число тромбоцитов у мышей CD1

	Тромбоциты ($\times 10^3/\text{мкл}$)
PBS	1067
975605	1202
975612	1200

975613	1417
975616	1178
975617	922
975674	618
975591	941
975743	1127
994282	1384
994284	1255
975704	939
975735	1039
975736	1116
975738	1126
975742	808

Пример 6. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3 человека, у крыс линии Спрег-Доули

5 Крысы линии Спрег-Доули представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценивания безопасности и эффективности. Крыс обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами Ionis из исследований, описанных в примерах выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

10 Крыс линии Спрег-Доули выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для крыс Purina, рационом 5001, без ограничений. Группам по 4 крысы линии Спрег-Доули в каждой в течение 6 недель еженедельно вводили путем подкожной инъекции олигонуклеотиды Ionis в количестве 15 мг/кг, предусматривая при этом одну нагрузочную дозу в день 4 (в общей сложности 8 доз).
15 Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, а органы и плазму крови собирали для дальнейшего анализа.

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции печени измеряли уровни трансаминаз в плазме крови с помощью автоматического биохимического
20 анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Измеряли уровни ALT

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

(аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни билирубина, креатинина, альбумина и BUN в плазме крови с помощью того же самого клинико-биохимического анализатора, и результаты, выраженные в мг/дл, также представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды Ionis, которые обуславливали изменения уровней каких-либо маркеров функции печени, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 65

10 Биохимических маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Дуоли

	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Общий билирубин (мг/дл)	Креатинин (мг/дл)	BUN (мг/дл)
PBS	3	35	81	0,2	0,2	12
975591	3	57	161	0,2	0,3	14
975605	4	62	176	0,3	0,2	14
975612	3	106	153	0,2	0,3	13
975613	3	32	94	0,2	0,2	12
975616	4	31	106	0,2	0,3	13
975617	3	49	263	0,2	0,2	12
975735	3	44	128	0,2	0,2	14
975736	3	73	293	0,3	0,3	14
994282	3	41	135	0,1	0,3	12
994284	3	32	95	0,1	0,2	13

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек измеряли уровни белка и креатинина в моче с помощью автоматического биохимического анализатора (Beckman Coulter AU480, Брея, Калифорния). Значения соотношения общего белка и креатинина представлены в приведенной ниже таблице. Из дальнейших исследований исключали олигонуклеотиды Ionis, которые обуславливали изменения уровней соотношения, выходящие за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 66

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

PBS	1,5
975591	2,0
975605	1,6
975612	1,9
975613	2,3
975616	2,0
975617	1,4
975735	2,2
975736	1,1
994282	2,1
994284	2,1

Значения массы органов

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

Таблица 67

Показатели массы органов (г)

	Печень	Почка	Селезенка
Физиологический раствор	16	3	1
975591	16	4	1
975605	21	3	1
975612	12	3	1
975613	16	3	1
975616	15	3	1
975617	19	4	2
975735	14	4	1
975736	15	3	1
994282	14	3	1

994284	15	3	1
--------	----	---	---

Пример 7. Эффект антисмыслового подавления PNPLA3 в модели на трансгенных мышях

Олигонуклеотиды Ionis тестировали в трансгенной по hPNPLA3 модели в ходе многодозового анализа.

5 *Обработка*

Трансгенных мышей выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили стандартным кормом для мышей Purina без ограничений. Животных акклиматизировали в течение по меньшей мере 7 дней в исследовательской лаборатории перед началом эксперимента. Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) получали в 10 забуференном солевом растворе (PBS) и стерилизовали путем фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,2 микрона. Олигонуклеотиды растворяли в 0,9% PBS для инъекций.

Исследование 1

Мышей, трансгенных по hPNPLA3, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции олигонуклеотида Ionis в недельной дозе 5 мг/кг, 15 1 мг/кг или 0,25 мг/кг, вводимые в дни 1, 5, 8, 15 и 23. Одна группа из 4 мышей получала подкожные инъекции PBS в дни 1, 5, 8, 15 и 23. Группа, которой вводили путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

20 В день 26 РНК экстрагировали из печени для ПЦР-анализа в реальном времени с целью измерения экспрессии mRNA PNPLA3. Оба набора праймеров и зондов RTS36070 и RTS36075 применяли для измерения уровней mRNA PNPLA3. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как представлено в приведенной ниже 25 таблице, обработка с помощью антисмысловых олигонуклеотидов Ionis приводила к значительному дозозависимому снижению уровня mRNA PNPLA3 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 68

Процент подавления mRNA PNPLA3 в печени трансгенных мышей по сравнению с 30 PBS-контролем

	мг/кг/неделя	Подавление, измеренное	Подавление, измеренное	EC ₅₀ (мкг/г)
--	--------------	------------------------	------------------------	--------------------------

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

		с помощью RTS36070	с помощью RTS36075	
975605	5	93	90	2,2
	1	66	57	
	0,25	45	46	
975612	5	98	99	3,1
	1	89	88	
	0,25	34	44	
975613	5	98	97	1,0
	1	87	85	
	0,25	58	56	
975616	5	93	93	0,5
	1	85	87	
	0,25	60	63	
975617	5	97	97	0,3
	1	76	78	
	0,25	55	53	
975735	5	97	98	1,5
	1	74	75	
	0,25	29	33	
975736	5	98	98	0,9
	1	73	71	
	0,25	44	45	
994282	5	98	98	0,2
	1	91	80	
	0,25	62	58	
994284	5	99	100	0,3
	1	89	88	
	0,25	53	47	

Исследование 2

Мышей, трансгенных по hPNPLA3, разделяли на группы по 4 мыши в каждой. Группы получали подкожные инъекции олигонуклеотида Ionis в недельной дозе 5 мг/кг, 2,5 мг/кг, 1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 0,25 мг/кг, вводимые в дни 1, 5, 8, 15 и 23. Одна группа из 4 мышей получала подкожные инъекции PBS в дни 1, 5, 8, 15 и 23. Группа, которой вводили 5 путем инъекции физиологический раствор, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, обработанные олигонуклеотидами.

Анализ РНК

В день 26 РНК экстрагировали из печени для ПЦР-анализа в реальном времени с целью измерения экспрессии mRNA PNPLA3. Оба набора праймеров и зондов RTS36070 и 10 RTS36075 применяли для измерения уровней mRNA PNPLA3. Результаты представлены в виде процентного изменения уровня mRNA по сравнению с PBS-контролем, нормализованного с помощью RIBOGREEN®. Как представлено в приведенной ниже таблице, обработка с помощью антисмысловых олигонуклеотидов Ionis приводила к 15 значительному дозозависимому снижению уровня mRNA PNPLA3 по сравнению с PBS-контролем.

Таблица 69

Процент подавления mRNA PNPLA3 в печени трансгенных мышей по сравнению с PBS-контролем

	мг/кг/неделя	Подавление, измеренное с помощью RTS36070	Подавление, измеренное с помощью RTS36075	EC ₅₀ (мкг/г)	EC ₉₀ (мкг/г)
975612	5	96	97	1,0	8,6
	2,5	98	98		
	1	95	96		
	0,5	82	83		
	0,25	43	44		
975613	5	99	99	0,9	7,7
	2,5	99	99		
	1	91	91		
	0,5	82	83		
	0,25	69	74		

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

975616	5	96	96	1,0	9,4
	2,5	94	93		
	1	89	89		
	0,5	81	81		
	0,25	73	60		

Пример 8. Эффект модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3 человека, у макаков-крабоедов

Макаков-крабоедов обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами Ionis, отобранными после исследований, описанных в примерах выше. Оценивали переносимость антисмысловых олигонуклеотидов.

Обработка

До начала исследования обезьян содержали на карантине, в течение которого проводили ежедневное обследование общего состояния здоровья у животных. Обезьяны имели возраст 2-4 года и массу тела 2-4 кг. Девяти группам по 5 случайным образом распределенных самцов макаков-крабоедов в каждой вводили путем подкожной инъекции олигонуклеотиды Ionis или PBS в четыре разных участка на спине в направлении вращения часовой стрелки. Обезьянам два раза в неделю (дни 1, 5, 9 и 14) в течение первых 2 недель, а затем один раз в неделю в течение 10 недель вводили олигонуклеотид Ionis в дозе 10 мг/кг в дни 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 и 84. Контрольная группа из 5 макаков-крабоедов получала инъекции PBS аналогичным образом и служила в качестве контрольной группы.

В течение периода исследования обезьян обследовали два раза в день в отношении признаков заболевания или дистресса. Любое животное, у которого проявлялись более чем кратковременные или слабые боль или дистресс вследствие обработки, повреждение или болезнь, получало от сотрудников-ветеринаров лечение одобренными обезболивающими или болеутоляющими средствами после консультации с руководителем исследования. Любое животное, имеющее неудовлетворительное состояние здоровья или находящееся в возможном агональном состоянии, определяли для дополнительного контроля и возможной эвтаназии. Запланированную эвтаназию животных проводили в день 86 примерно через 48 часов после введения последней дозы путем кровопускания в условиях глубокой анестезии. Протоколы, описанные в данном примере, были одобрены Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию (IACUC).

Измерения массы тела и органов

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении общего состояния здоровья животных измеряли значения массы тела и органов. Значения массы тела и органов измеряли в день 86, и данные представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что эффект обработки антисмысловыми олигонуклеотидами в отношении значений массы тела и органов находился в пределах ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, обработка с помощью ION 945616 хорошо переносилась с точки зрения значений массы тела и органов обезьян.

Таблица 70

Конечные показатели массы тела и органов у макаков-крабоедов

	Масса тела (кг)	Селезенка (г)	Почка (г)	Печень с желчным пузырем (г)
PBS-контроль	2797	2,6	13,1	53
994284	2789	3,3	14,7	69
975605	2685	4,1	12,2	58
975616	2868	3,1	12,9	63
994282	2782	4,4	12,1	62
975613	2704	3,0	13,5	60
975617	2761	3,8	14,1	61
975735	2765	4,1	15,5	67
975736	2844	3,0	14,1	66
975612	2711	2,8	13,2	60

10

Функция печени

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции печени образцы крови отбирали у всех исследуемых групп в день 86. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки крови. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение не менее 90 минут, а затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 минут для получения сыворотки крови. Уровни различных маркеров функции печени измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Измеряли уровни ALT и AST в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в

15

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

приведенной ниже таблице. Сходным образом измеряли уровни билирубина, маркера функции печени, и результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице. Результаты указывают на то, что антисмысловые олигонуклеотиды не оказывают эффекта в отношении функции печени, выходящего за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 71

Маркеры функции печени в плазме крови у макака-крабоеда

	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Билирубин (мг/дл)	Альбумин (г/дл)
PBS-контроль	38	55	0,2	4,3
994284	64	48	0,2	3,7
975605	48	54	0,3	4,0
975616	54	57	0,3	3,9
994282	89	53	0,3	4,0
975613	60	71	0,4	4,0
975617	65	61	0,3	4,0
975735	59	79	0,3	4,1
975736	70	56	0,3	3,9
975612	61	66	0,3	3,9

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек образцы крови отбирали у всех исследуемых групп в день 86. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки крови. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение не менее 90 минут, а затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 минут для получения сыворотки крови. Уровни BUN и креатинина измеряли с помощью биохимического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в приведенной ниже таблице.

Данные биохимического анализа плазмы крови указывают на то, что большинство олигонуклеотидов Ionis не оказывали какой-либо эффект в отношении функции почек, выходящий за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 72

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

Уровни BUN и креатинина в плазме крови (мг/дл) у макаков-крабоедов

	BUN	Креатинин
PBS-контроль	23	0,8
994284	24	0,8
975605	27	0,7
975616	21	0,8
994282	24	0,8
975613	23	0,9
975617	21	0,7
975735	20	0,8
975736	23	0,8
975612	20	0,8

Гематология

Для оценки наличия у макаков-крабоедов каких-либо эффектов олигонуклеотидов Ioniis в отношении гематологических параметров, у каждого из доступных исследуемых животных в день 86 отбирали образцы, составляющие примерно по 0,5 мл крови. Образцы отбирали в пробирки, содержащие K₂-EDTA. Образцы анализировали в отношении числа эритроцитов (RBC), числа лейкоцитов (WBC), числа отдельных разновидностей лейкоцитов, как например моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также в отношении числа тромбоцитов, содержания гемоглобина и гематокрита с помощью гематологического анализатора ADVIA2120i (Siemens, США).

Данные указывают на то, что олигонуклеотиды не вызывали каких-либо изменений гематологических параметров, выходящих за пределы ожидаемого диапазона для антисмысловых олигонуклеотидов в такой дозе.

Таблица 73

Значения числа клеток крови у макаков-крабоедов

	RBC (х 10 ⁶ /мкл)	Тромбоцит ы (х 10 ³ /мкл)	WBC (х 10 ³ /мкл)	Нейтрофил ы (х 10 ³ /мкл)	Лимфоцит ы (х 10 ³ /мкл)	Моноцит ы (х 10 ³ /мкл)
PBS-контроль	6,0	342	12	3,2	7,8	0,3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

994284	6,0	410	10	2,7	6,7	0,3
975605	5,8	326	10	4,8	4,5	0,4
975616	6,0	362	10	3,4	5,8	0,3
994282	5,8	359	10	3,9	5,5	0,3
975613	5,5	327	8	2,6	5,5	0,2
975617	6,1	358	10	3,1	6,4	0,3
975735	5,9	241	13	5,4	6,6	0,4
975736	5,8	360	10	3,5	6,4	0,2
975612	6,2	421	11	5,1	5,7	0,2

Таблица 74

Гематологические параметры у макаков-крабоедов

	Гемоглобин (г/дл)	НСТ (%)
PBS-контроль	14	49
994284	14	48
975605	14	46
975616	14	49
994282	14	47
975613	13	46
975617	14	49
975735	14	48
975736	14	48
975612	14	49

5 *Анализ провоспалительных белков*

Для оценки любого воспалительного эффекта олигонуклеотидов Ionis у макаков-крабоедов, проводили отбор образцов крови для анализа. Обезьяны не получали пищи в течение ночи перед отбором крови. У каждого животного отбирали примерно 1,5 мл крови в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки крови. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение минимум 90 мин. и затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. при комнатной температуре для получения сыворотки крови. Уровни С-реактивного белка (CRP), который синтезируется в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

печени и который служит маркером воспаления, и компонента системы комплемента С3 измеряли с помощью химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония).

Пример 9. Измерение вязкости антисмысловых олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3 человека

5 Вязкость антисмысловых олигонуклеотидов, отобранных после исследований, описанных выше, измеряли с целью отсеивания антисмысловых олигонуклеотидов, которые обладают вязкостью более 40 сантипуазов (сП). Олигонуклеотиды, обладающие вязкостью более 40 сП, будут характеризоваться менее чем оптимальной вязкостью.

10 Олигонуклеотиды (32-35 мг) отвешивали в стеклянный флакон, добавляли 120 мкл воды, а антисмысловый олигонуклеотид растворяли в растворе путем нагревания флакона при 50°C. Часть (75 мкл) предварительно нагретого образца отмеряли пипеткой в микровискозиметр (Cambridge). Температуру в микровискозиметре устанавливали на 25°C и измеряли вязкость образца. Другую часть (20 мкл) предварительно нагретого образца отмеряли пипеткой в 10 мл воды для считывания показаний в UV-диапазоне при 260 нм и 15 85°C (прибор Cary UV). Результаты представлены в приведенной ниже таблице, где концентрация каждого антисмыслового олигонуклеотида составляла 200 мг/мл, и указывают на то, что большинство растворов антисмысловых олигонуклеотидов обладают оптимальной вязкостью в соответствии с критерием, приведенным выше.

Таблица 75

20 Вязкость антисмысловых олигонуклеотидов при 200 мг/мл

	Вязкость (сП)
994284	21
975605	19
975616	20
994282	30
975613	24
975617	22
975735	15
975736	49
975612	25

Пример 10. Конструкция олигонуклеотидов в области сайта ION 975616

Конструировали дополнительный антисмысловые олигонуклеотиды, нацеливающиеся на нуклеиновую кислоту PNPLA3, которые перекрывают сайт-мишень ION 916333, который является неконъюгированной версией ION 975616, и характеризующиеся различающимися химическими модификациями и мотивами.

5 Новые сконструированные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в приведенных ниже таблицах обозначены как сEt-гэпмеры 3-10-3 или дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотиды. сEt-гэпмеры 3-10-3 имеют длину 16 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован фланговыми сегментами в 5'-направлении и в 3'-направлении, каждый из которых содержит по три нуклеозида. Каждый нуклеозид в 5'-концевом фланговом сегменте и каждый нуклеозид в 3'-концевом фланговом сегменте имеет сEt-модификацию сахара. Все межнуклеозидные связи в каждом гэпмере являются фосфотиоатными (P=S) связями. Все цитозинового остатка в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозин. Дезокси-, МОЕ- и (S)-сEt-олигонуклеотиды составляют 16 нуклеозидов в длину, при этом нуклеозид имеет либо МОЕ-модификацию сахара, либо (S)-сEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В столбце 'Химические характеристики' описаны модификации сахара в каждом олигонуклеотиде. 'k' обозначает (S)-сEt-модификацию сахара; 'd' обозначает дезоксирибозу; число после 'd' обозначает число дезоксирибозных остатков; и 'e' обозначает МОЕ-модификацию. Все межнуклеозидные связи в каждом гэпмере являются фосфотиоатными (P=S) связями. Все цитозинового остатка в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозин. "Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности гена человека (SEQ ID NO: 2), на которую нацелен гэпмер.

Таблица 76

25 Модифицированные олигонуклеотиды, нацеливающиеся на PNPLA3 человека

Стартовый сайт	Стоп-сайт	Последовательность	Номер соединения	Химические характеристики	SEQ ID NO
5599	5614	ТСААТГТGGCTTCTAG	995553	kkk-d10-kkk	2170
5600	5615	ТТСААТГТGGCTTCTA	959437	kkk-d10-kkk	2089
5601	5616	АТТСААТГТGGCTTCT	959438	kkk-d10-kkk	2171
5602	5617	ТАТТСААТГТGGCTTC	959439	kkk-d10-kkk	2172
5603	5618	ТТАТТСААТГТGGCTT	959440	kkk-d10-kkk	1705

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024

5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995696	k-d10-kekek	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995906	kk-d9-eeekk	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	996116	kk-d9-ekeke	1705
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	959441	kkk-d10-kkk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995697	k-d10-kekek	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995907	kk-d9-eeekk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	996117	kk-d9-ekeke	1765
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	916333	kkk-d10-kkk	2173
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995698	k-d10-kekek	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995908	kk-d9-eeekk	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996118	kk-d9-ekeke	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996277	kek-d9-eeekk	1089
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	916334	kkk-d10-kkk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995699	k-d10-kekek	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995909	kk-d9-eeekk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	996119	kk-d9-ekeke	1158
5607	5622	TACTTTATTCAATGTG	959442	kkk-d10-kkk	1825
5608	5623	TACTTTATTCAATGT	959443	kkk-d10-kkk	1885

Олигонуклеотиды тестировали в ходе серии экспериментов. Культивируемые клетки А-431 при плотности 10000 клеток на лунку обрабатывали модифицированными олигонуклеотидами, разбавленными до разных концентраций, при свободном поглощении.

5 После периода обработки, составляющего примерно 48 часов, измеряли уровни mRNA PNPLA3 с применением набора праймеров и зондов для PNPLA3 человека RTS36070, как описано ранее. Уровни mRNA PNPLA3 корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Значения соотношения IC₅₀, полученные в ходе анализов, представлены в таблицах ниже, которые представляют собой

10 соотношение значения IC₅₀ олигонуклеотида для сопоставления и значения IC₅₀ олигонуклеотида. Таким образом, более высокое значение соотношения указывает на то, что олигонуклеотид является более активным, чем олигонуклеотид для сопоставления.

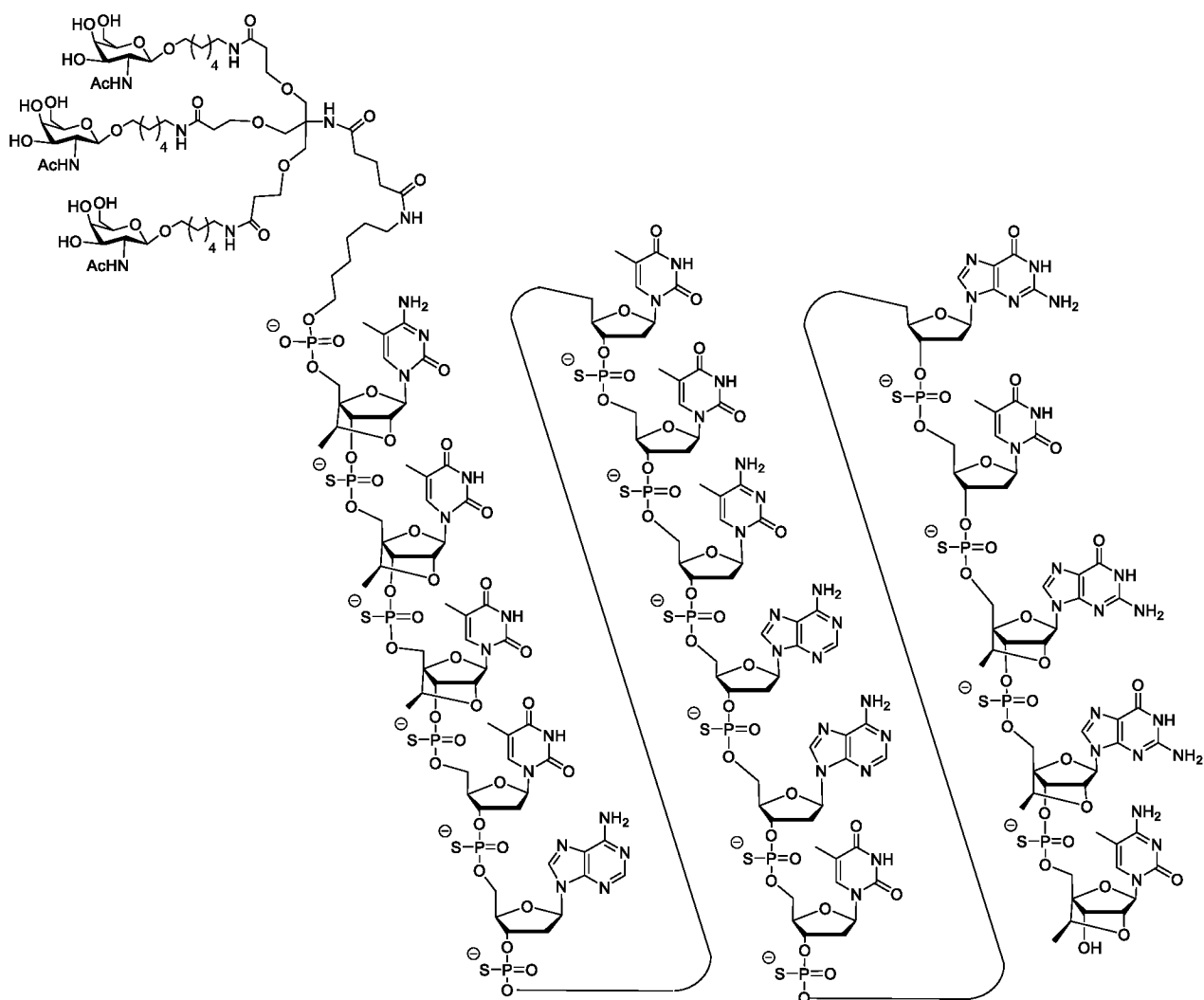
Таблица XX

Эффективность модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на PNPLA3
человека

Стартовый сайт	Стоп-сайт	Номер соединения	Химические характеристики	Соотношение IC ₅₀
5600	5615	959437	kkk-d10-kkk	1,42
5601	5616	959438	kkk-d10-kkk	0,49
5602	5617	959439	kkk-d10-kkk	0,36
5603	5618	959440	kkk-d10-kkk	0,55
5603	5618	995906	kk-d9-eeekk	1,42
5604	5619	959441	kkk-d10-kkk	1,66
5605	5620	916333	kkk-d10-kkk	1,96
5605	5620	995908	kk-d9-eeekk	0,70
5606	5621	916334	kkk-d10-kkk	0,95
5606	5621	995909	kk-d9-eeekk	1,47

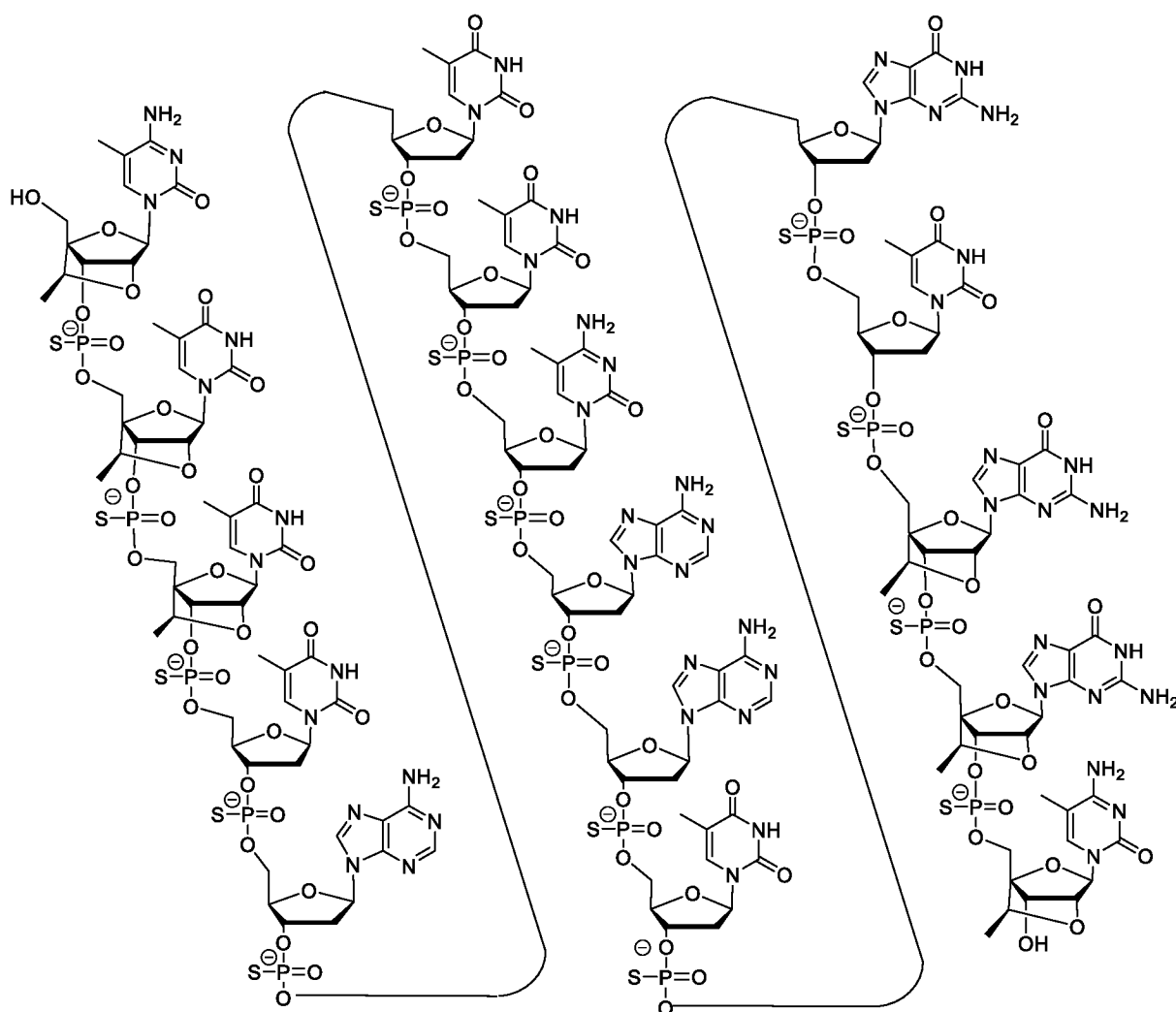
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**к ответу на запрос формальной экспертизы от 14.06.2024**

1. Применение соединения или модифицированного олигонуклеотида с конъюгированной группой в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения или уменьшения выраженности заболевания, ассоциированного с PNPLA3, где анионная форма соединения характеризуется следующей формулой (SEQ ID NO: 1089):



или находится в виде его фармацевтически приемлемой соли; или

следующей формулой (SEQ ID NO: 1089):



или находится в виде его фармацевтически приемлемой соли;

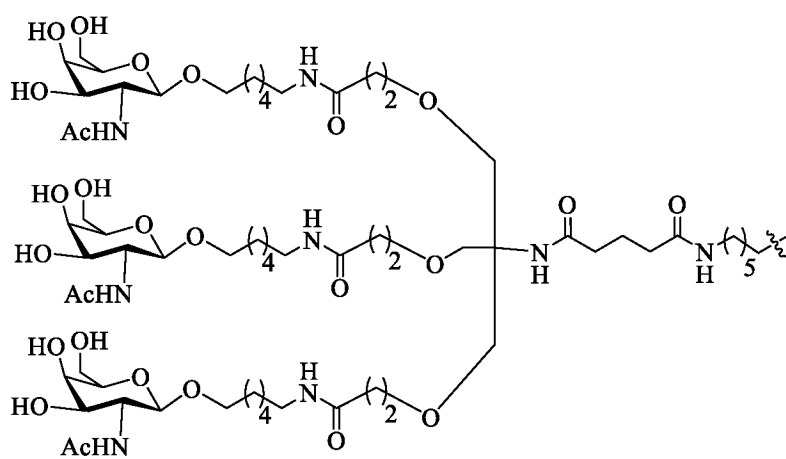
где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и состоит из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1089, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит cEt-сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин; и при этом конъюгированная группа расположена на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида и представляет собой



где модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов и состоит из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1089, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; при этом по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

2. Применение по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

3. Применение по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

5. Применение по любому из пп. 1-3, где лекарственный препарат обеспечивает подавление, или снижение, или улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной

недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени.

6. Применение соединения или модифицированного олигонуклеотида с конъюгированной группой в изготовлении лекарственного препарата для подавления экспрессии PNPLA3 в клетке, где соединение или модифицированный олигонуклеотид с конъюгированной группой являются такими, как определено в любом из пп. 1-3.

7. Применение по п. 6, где клетка находится в печени индивидуума.

8. Применение по п. 7, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

9. Применение соединения или модифицированного олигонуклеотида с конъюгированной группой в изготовлении лекарственного препарата для снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней трансаминаз или накопления жира в печени у индивидуума, где соединение или модифицированный олигонуклеотид с конъюгированной группой являются такими, как определено в любом из пп. 1-3.

10. Применение по п. 9, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

11. Применение по п. 9 или 10, где лекарственный препарат вводят парентерально.