1. Nukleorūgštis, skirta TMPRSS6 raiškai slopinti, apimanti duplekso sritį, apimančią pirmąją grandinę ir antrąją grandinę, kuri yra bent iš dalies yra komplementari pirmajai grandinei, kur minėta pirmoji grandinė bent iš dalies yra komplementari RNR daliai, transkribuotai nuo TMPRSS6 geno, kur minėta nukleorūgštis apima šią pirmąją grandinę:

5' - 3': aaccagaagaagcagguga;

pasirinktinai, kur nukleorūgštis dar apima šią antrąją grandinę:

5' - 3' : ucaccugcuucuucugguu.

2. Nukleorūgštis pagal 1 punktą, kur vienas arba daugiau nukleotidų pirmoje ir (arba) antroje grandinėje yra modifikuoti taip, kad suformuotų modifikuotus nukleotidus.

3. Nukleorūgštis pagal 2 punktą, kur minėta pirmoji grandinė apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 17, ir kur minėta antroji grandinė apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 18

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| SEQ ID Nr. 17 | 5’aaccagaagaagcagguga 3’ | 6273646282647284546 |
| SEQ ID Nr. 18 | 5’ucaccugcuucuucugguu 3’ | 1727354715351718451 |

kur specifinės modifikacijos yra pavaizduotos šiais skaičiais

1 = 2'F-dU,

2=2’F-dA,

3=2’F-dC,

4=2’F-dG,

5=2’-OMe-rU;

6=2’-OMe-rA;

7=2’-OMe-rC;

8=2’-OMe-rG.

4. Nukleorūgštis pagal 1 punktą, kur pirmoji grandinė susideda iš sekos:

5’ - 3’: aaccagaagaagcagguga.

5. Nukleorūgštis pagal 4 punktą, kur vienas arba daugiau nukleotidų pirmoje ir (arba) antroje grandinėje yra modifikuoti taip, kad suformuotų modifikuotus nukleotidus.

6. Nukleorūgštis pagal 5 punktą, kur minėta pirmoji grandinė susideda iš nukleotidų sekos SEQ ID Nr. 17, ir kur minėta antroji grandinė apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 18

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| SEQ ID Nr. 17 | 5’aaccagaagaagcagguga 3’ | 6273646282647284546 |
| SEQ ID Nr. 18 | 5’ucaccugcuucuucugguu 3’ | 1727354715351718451 |

kur specifinės modifikacijos yra pavaizduotos šiais skaičiais

1=2’F-dU,

2=2’F-dA,

3=2’F-dC,

4=2’F-dG,

5=2’-OMe-rU;

6=2’-OMe-rA;

7=2’-OMe-rC;

8=2’-OMe-rG.

7. Nukleorūgštis pagal bet kurį ankstesnį punktą, konjuguota su ligandu, pasirinktinai, antrosios grandinės 5' gale.

8. Konjuguota nukleorūgštis pagal 7 punktą, kur ligandas apima (i) vieną arba daugiau N-acetilgalaktozamino (GalNAc) fragmentų ir jo darinių, ir (ii) jungtuką, kur jungtukas sujungia GalNAc fragmentus su nukleorūgštimi.

9. Konjuguota nukleorūgštis pagal 7 arba 8 punktą, kur jungtukas yra dvivalentė arba trivalentė, arba keturiavalentė šakota struktūra.

10. Konjuguota nukleorūgštis pagal bet kurį iš 7-9 punktų, kurios struktūra yra:

kur Z yra nukleorūgštis pagal bet kurį iš 1-6 punktų.

11. Nukleorūgštis pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba konjuguota nukleorūgštis pagal bet kurį vieną iš 7-10 punktų, kur nukleorūgštis yra stabilizuota bet kurios arba abiejų grandinių 5' ir (arba) 3' gale.

12. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis pagal 11 punktą, apimanti fosforotioato jungtį tarp pirmosios ir (arba) antrosios grandinės galinio vieno, dviejų arba trijų 3' nukleotidų ir (arba) 5' nukleotidų, arba apimanti fosforoditioato jugtį.

13. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis pagal 12 punktą, apimanti fosforotioato jungtį tarp kiekvienos iš trijų galinių 3' ir tarp kiekvieno iš trijų galinių 5' nukleotidų pirmoje grandinėje, ir fosforotioato jungtį tarp trijų galinių 3' nukleotidų antrojoje grandinėje, kurios struktūrą yra

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 5’-3’ | TMPRSS6-hcm-9A SEQ ID Nr. 17 | 6 (ps) 2 (ps) 736462826472845 (ps) 4 (ps) 6 |
| 5’-3’ | TMPRSS6-hcm-9B SEQ ID Nr. 18 | 17273547153517184 (ps) 5 (ps) 1 |

14. Kompozicija, apimanti nukleorūgštį arba konjuguotą nukleorūgštį pagal bet kurį ankstesnį punktą ir fiziologiškai priimtiną užpildą.

15. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis, arba kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirtos panaudoti terapijoje.

16. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis, arba kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirtos panaudoti ligos arba sutrikimo gydymui, kur liga arba sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, apimančios hemochromatozę, eritropoetinę porfiriją, vėlyvąją odos porfiriją ir kraujo sutrikimus, tokius kaip β-talasemija arba pjautuvinė liga, įgimta diseritropoetinė anemija, kaulų čiulpų nepakankamumo sindromai, mielodisplazija ir transfuzinis geležies perdozavimas.

17. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis, arba kompozicija, skirta panaudoti pagal 16 punktą, kur minėta liga arba sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, apimančios hemochromatozę, eritropoetinę porfiriją, transfuzinį geležies perdozavimą ir kraujo sutrikimus.

18. Nukleorūgštis arba konjuguota nukleorūgštis, skirta panaudoti pagal bet kurį vieną iš 15-17 punktų, kur nukleorūgštis yra skirta vienam arba daugiau, arba visiems atvejams:

(i) anemijos, kurią pasirinktinai galima nustatyti pagal padidėjusį hemoglobino kiekį, gydymui; ir (arba)

(ii) splenomegalijos palengvinimui, pasirinktinai nustatomam pagal sumažėjusį blužnies dydį arba svorį; ir (arba)

(iii) streso veikiamos blužnies eritropoezės sumažinimui, pasirinktinai nustatomam pagal eritroblastų ir bebranduolių eritroidinių ląstelių proporciją, nustatomą atliekant FACS analizę; ir (arba)

(iv) raudonųjų kraujo kūnelių brendimo ir (arba) eritropoezės kaulų čiulpuose pagerinimui, pasirinktinai nustatomam pagal eritroblastų ir bebranduolių eritroidinių ląstelių dalį, nustatomą atliekant FACS analizę.