



(51) МПК
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012125363, 06.01.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 06.01.2011

Дата регистрации:
 02.03.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 06.01.2010 US 61/292,508;
 12.01.2010 US 61/294,129;
 25.01.2010 US 61/297,863;
 25.01.2010 US 61/297,847;
 12.04.2010 US 61/323,027

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2014 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 02.03.2017 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 06.08.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/020321 (06.01.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2011/085066 (14.07.2011)

Адрес для переписки:
 190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
 ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

КОЛЛАРД Джозеф (US),
 ХОРКОВА ШЕРМАН Ольга (US)

(73) Патентообладатель(и):
 КУРНА, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 20090258925 A1, 15.10.2009.

RICHARD T. PON, Tandem oligonucleotide
 synthesis using linker phosphoramidites,
 Nucleic Acids Res, 2005; 33(6), 1940-1948.
 RICHARD J. ROBERTS, REBASE enzymes
 and genes for DNA restriction and
 modification, Nucleic Acids Res, 2007;
 35(Database issue):D269-70. WO 2008091703
 A2, 31.07.2008. EA 5424 B1, 24.02.2005.

2 6 1 2 1 6 1 C 2
 R U

R U 2 6 1 2 1 6 1 C 2

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГЕНОМ РАЗВИТИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
 ЖЕЛЕЗЫ, ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРИРОДНОГО АНТИСМЫСЛОВОГО ТРАНСКРИПТА К
 ГЕНУ РАЗВИТИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Формула изобретения

1. Способ повышения экспрессии гена развития поджелудочной железы в клетках
 или тканях пациента *in vivo* или *in vitro*, включающий:

приведение указанных клеток или тканей в контакт по меньшей мере с одним
 олигонуклеотидом, составляющим в длину от 15 до 30 нуклеотидов, причем указанный
 олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную
 последовательности, обратно комплементарной участку в рамках от 1 до 1235
 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 6, от 1 до 17 964 нуклеотида
 последовательности SEQ ID NO: 7, от 1 до 50 003 нуклеотида последовательности SEQ

R U 2 6 1 2 1 6 1 C 2

ID SEQ ID NO: 8, от 1 до 486 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 9, от 1 до 494 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 10, от 1 до 1992 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 11, или от 1 до 1767 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 12, или имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную участку последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 1-5, и специфически гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом, выбранным из SEQ ID NOS: 6-12, причем указанный олигонуклеотид может необязательно содержать одну или более модификаций, выбранных из следующих: по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и их комбинации; с повышением, таким образом, экспрессии указанного гена развития поджелудочной железы в клетках или тканях пациента *in vivo* или *in vitro*.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид не содержит модификаций.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную антисмысловому олигонуклеотиду, выбранному из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 13-45.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что экспрессию указанного гена развития поджелудочной железы повышают *in vivo* или *in vitro* относительно контроля.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид нацелен на природную антисмыловую последовательность полинуклеотида гена развития поджелудочной железы.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид нацелен на природный антисмыловой полинуклеотид, антисмыловой по отношению к не-кодирующему нуклеотидным последовательностям гена развития поджелудочной железы.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид нацелен на природный антисмыловой полинуклеотид, имеющий перекрывающиеся или неперекрывающиеся последовательности с полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид содержит одну или более модификаций, выбранных из следующих: по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и их комбинации.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, выбранный из следующих: фрагмент 2'-О-метоксиэтил модифицированного сахара, фрагмент 2'-метокси модифицированного сахара, фрагмент 2'-О-алкил модифицированного сахара, фрагмент бициклического сахара и их комбинаций.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, выбранную из: фосфотиоата, 2'-О-метоксиэтила (МОЭ), 2'-фтора, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамида, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамида, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или несколько модификаций включают по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из: пептидной нуклеиновой кислоты (ПНК), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), арабино-нуклеиновой кислоты (ФАНК), аналога, производного и их комбинаций.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один

олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну олигонуклеотидную последовательность, представленную в последовательностях SEQ ID NO: 13-45.

13. Способ повышения экспрессии гена развития поджелудочной железы в клетках или тканях млекопитающих *in vivo* или *in vitro*, включающий:

приведение указанных клеток или тканей в контакт по меньшей мере с одним олигонуклеотидом малой интерферирующей РНК (миРНК), составляющим в длину 15-30 нуклеотидов, причем указанный по меньшей мере один миРНК олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку в рамках от 1 до 1235 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 6, от 1 до 17 964 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 7, от 1 до 50 003 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 8, от 1 до 486 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 9, от 1 до 494 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 10, от 1 до 1992 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 11, или от 1 до 1767 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 12, или имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную участку последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 1-5, и специфически гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом, выбранным из SEQ ID NOS: 6-12.

14. Синтетический модифицированный олигонуклеотид, имеющий длину от 15 до 30 нуклеотидов, содержащий по меньшей мере одну модификацию, причем указанная по меньшей мере одна модификация выбрана из: по меньшей мере одного модифицированного фрагмента сахара; по меньшей мере одной модифицированной межнуклеотидной связи; по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида; и их комбинаций; причем указанный олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку в рамках от 1 до 1235 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 6, от 1 до 17 964 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 7, от 1 до 50 003 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 8, от 1 до 486 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 9, от 1 до 494 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 10, от 1 до 1992 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 11, или от 1 до 1767 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 12, или имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную участку последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 1-5, и специфически гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом, выбранным из SEQ ID NOS: 6-12, обеспечивая, таким образом, повышение экспрессии гена развития поджелудочной железы *in vivo* или *in vitro* по сравнению с нормальным контролем.

15. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна модификация содержит межнуклеотидную связь, выбранную из группы, состоящей из: фосфотиоата, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамида, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамида, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

16. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

17. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит остатов из фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

1
2
6
1
2
1
6
1
C
2

18. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, причем указанный модифицированный нуклеотид выбран из: пептидной нукleinовой кислоты, закрытой нукleinовой кислоты (ЗНК), их аналога, производного и комбинации.

19. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают

R U
2 6 1 2 1 6 1 C 2

модифицированные нуклеотиды, выбранные из: фосфотиоата, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамида, карбоксиметилового эфира и их комбинации.

20. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: пептидных нуклеиновых кислот, закрытых нуклеиновых кислот (ЗНК), их аналогов, производных и комбинаций.

21. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, выбранный из: фрагмента 2'-О-метоксиэтил-модифицированного сахара, фрагмента 2'-метокси модифицированного сахара, фрагмента 2'-О-алкил модифицированного сахара, фрагмента бициклического сахара и их комбинации.

22. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают модифицированные фрагменты сахара, выбранные из: фрагмента 2'-О-метоксиэтил модифицированного сахара, фрагмента 2'-метокси модифицированного сахара, фрагмента 2'-О-алкил модифицированного сахара, фрагмента бициклического сахара и их комбинации.

23. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид гибридизуется по меньшей мере с одним полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы и модулирует его экспрессию *in vivo* или *in vitro* по сравнению с контролем.

24. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит последовательности, представленные в последовательностях SEQ ID NO: 13-45.

25. Композиция для предотвращения или лечения заболевания, связанного с по меньшей мере одним полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного олигонуклеотида по любому из пп. 14-24 или по меньшей мере одного олигонуклеотида, который имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку в рамках от 1 до 1235 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 6, от 1 до 17 964 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 7, от 1 до 50 003 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 8, от 1 до 486 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 9, от 1 до 494 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 10, от 1 до 1992 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 11, или от 1 до 1767 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 12, или имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную участку последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 1-5, и специфически гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом, выбранным из SEQ ID NOS: 6-12, и один или большее число фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

26. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что указанные олигонуклеотиды имеют последовательности, по меньшей мере приблизительно на 90% идентичные любым нуклеотидным последовательностям, представленным в последовательностях SEQ ID NO: 13-45.

27. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанные олигонуклеотиды содержат нуклеотидные последовательности, представленные в последовательностях SEQ ID NO: 13-45.

28. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что олигонуклеотиды, представленные в последовательностях SEQ ID NO: 13-45, содержат одну или более модификаций или замену.

R U 2 6 1 2 1 6 1 C 2

29. Композиция по п. 28, отличающаяся тем, что указанная одна или более модификаций выбраны из: фосфотиоата, метилфосфоната, пептидной нуклеиновой кислоты, молекулы закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК) и их комбинации.

30. Способ предотвращения или лечения заболевания, связанного по меньшей мере с одним полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы и/или по меньшей мере одним кодируемым указанным полинуклеотидом продуктом, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного олигонуклеотида по любому из пп. 14-24 или по меньшей мере одного олигонуклеотида, который имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку в рамках от 1 до 1235 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 6, от 1 до 17 964 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 7, от 1 до 50 003 нуклеотида последовательности SEQ ID SEQ ID NO: 8, от 1 до 486 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 9, от 1 до 494 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 10, от 1 до 1992 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 11, или от 1 до 1767 нуклеотида последовательности SEQ ID NO: 12, или имеет последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную участку последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 1-5, и специфически гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом, выбранным из SEQ ID NOS: 6-12; обеспечивая, таким образом, предупреждение или лечение заболевания, связанного с указанным по меньшей мере одним полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы и/или с по меньшей мере одним кодируемым указанным полинуклеотидом продуктом.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что заболевание, связанное с указанным по меньшей мере одним полинуклеотидом гена развития поджелудочной железы выбрано из заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией гена развития поджелудочной железы, заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией любых из перечисленных в таблице 1 генов, сердечно-сосудистого заболевания или расстройства (например, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, ишемической болезни, атриальной или желудочковой аритмии, гипертензии сосудистого происхождения, болезни периферических сосудов, атеросклероза и т.д.), воспаления, желудочно-кишечного заболевания или расстройства (например, заболевания пищевода, ахалазии, гипертонической ахалазии, дисфагии, нарушения перстневидноглоточной координации, предпищеводной дисфагии, диффузного спазма пищевода, синдрома «комка в горле», метаплазии Барретта, гастроэзофагеального рефлюкса и т.д.), заболевания или расстройства желудка и/или двенадцатиперстной кишки (например, функциональной диспепсии, воспаления слизистой оболочки желудка, гастрита, стрессового гастрита, хронического эрозивного гастрита, атрофии желудочных желез, метаплазии желудочных тканей, язв желудка, язв двенадцатиперстной кишки, новообразований желудка), заболевания или расстройства поджелудочной железы (например, острого или хронического панкреатита, недостаточности экзокринных или эндокринных тканей поджелудочной железы, например, стеатореи, диабета и т.д.), новообразования экзокринной или эндокринной части поджелудочной железы (например, синдрома множественных эндокринных неоплазий, протоковой adenокарциномы, цистаденокарциномы, опухоли островков поджелудочной железы, инсулиномы, гастриномы, карциноидных опухолей, глюкагономы, синдрома Золлингера-Эллисона, ВИПомы, синдрома мальабсорбции и т.д.), заболевания или расстройства кишечника (например, хронического воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, кишечной непроходимости, диареи и запора, атонии толстой кишки, мегаколона, синдрома мальабсорбции, язвенного колита, функционального расстройства кишечника, синдрома раздраженного

R U 2 6 1 2 1 6 1 C 2

кишечника и т.д.), новообразования кишечника (например, семейного полипоза, аденокарциномы, первичной злокачественной лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, полипов, рака толстой и прямой кишки); заболевания или расстройства печени (такого как нарушение обмена билирубина, желтуха, синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дубина-Джонсона и Ротора; внутрипеченочный холестаз, гепатомегалия, портальная гипертензия, асцит, синдром Бадда-Киари, портальная системная энцефалопатия, жировая дистрофия печени, стеатоз, синдром Рейе, заболевание печени в результате употребления алкоголя, алкогольный гепатит или цирроз, фиброз, цирроз и т.д.), фиброза и/или цирроза печени из-за врожденных нарушений обмена веществ или экзогенных веществ, болезни или расстройства накопления, синдромов Гоше и Цельвегера, болезни Вильсона, острого или хронического гепатита, вирусного гепатита и их вариантов; воспаления печени в результате поражения вирусом, бактериями, грибами, простейшими, гельминтами; медикаментозного заболевания или расстройства печени, хронического заболевания печени, такого как первичный склерозирующий холангит, дефицита альфа-1-антитрипсина, первичного биллиарного цирроза, послеоперационного заболевания печени, такого как послеоперационный внутрипеченочный холестаз, печеночной гранулемы, сосудистого заболевания или расстройства печени, связанного с системным заболеванием, доброкачественных или злокачественных опухолей печени, нарушений обмена веществ в печени новорожденных или недоношенных детей, заболевания опорно-двигательного аппарата (такого как остеопороз, постменопаузальный остеопороз, старческий остеопороз, вторичный остеопороз, идиопатический ювенильный остеопороз, костная болезнь Педжета, остеохондрома, костно-хрящевой экзостоз и т.д.), опухоли кости (например, доброкачественные хондromы, хондробластомы, хондромиксOIDные фибромы, остеоидные остеомы, гигантоклеточные опухоли кости, множественные миеломы, остеосаркомы (остеогенная саркома), фибросаркомы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы, хондросаркомы, опухоли Юинга (саркома Юинга), злокачественные лимфомы кости (ретикулярно-клеточная саркома, метастатические опухоли кости), остеоартриты, подагры и псевдоподагры); расстройства суставов и соединительной ткани (например, ревматоидный артрит, псoriатический артрит, дискоидная красная волчанка, системная красная волчанка, склеродермия (системный склероз), синдром Шегрена, болезнь соединительной ткани, полимиозит и дерматомиозит, рецидивирующий полихондрит, васкулит, узелковый полиартрит, ревматическая полимиалгия, височный артериит, грануломатоз Вегенера, синдром Рейтера, синдром Бехчета, анкилозирующий спондилит или суставы Шарко (нейрогенная артропатия) и т.д.); инфекций костей и суставов (например, остеомиелит и инфекционный артрит); заболевания или расстройства мышц, сумок и/или сухожилий (например, спастическая кривошея, синдромы фибромиалгии (миофасциальные болевые синдромы, фибромиозит), бурсит, тендинит и тендинит), проблемы со ступнями (например, растяжение связок голеностопного сустава, переломы ступни, пятонные шпоры, синдром Севера, задний бурсит ахиллова сухожилия, передний бурсит ахиллова сухожилия, невралгия заднего большеберцового нерва, боли в голеностопном суставе (вызванные повреждением нервов между пальцами или суставов между пальцами и ступней), онихомикоз, или обесцвечивание ногтей), рака, воспалительного заболевания или расстройства, такого как: реакции гиперчувствительности типов I-IV (например, гиперчувствительность легких, включая астму, атопические заболевания, аллергический ринит или конъюктивит, ангионевротический отек век, наследственный ангионевротический отек, антирецепторные реакции гиперчувствительности и аутоиммунные заболевания, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, пузырчатка, тяжелая миастения, базедова болезнь и болезнь Рейно,

Р У 2 6 1 2 1 6 1 С 2

инсулинерезистентный диабет В-типа, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит, саркоидоз, гломерулонефрит, острые или хронические реакции «хозяин против трансплантата»); легочное заболевание или расстройство, такое как: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); расстройства мочевыделительной системы, такое как: злокачественные заболевания органов мочеполовой системы женщин и мужчин, заболевания или расстройства почек, такие как острая или хроническая почечная недостаточность, иммунологически опосредованные заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата, волчаночный нефрит, иммунокомплексные заболевания почек, гломерулопатии, нефрит, токсическая нефропатия, обструктивная уропатия, например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), синдром нейрогенного мочевого пузыря, недержание мочи, такое как неотложное недержание мочи, стрессовое недержание мочи или недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря, тазовая боль и эректильная дисфункция, заболевания или расстройства, связанного с нарушениями развития эндокринной части поджелудочной железы (например, сахарный диабет 2 типа); заболевания или расстройства, связанного с дефектами нейрогенеза; нейродегенеративного заболевания или расстройства (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз и т.д.); заболевания или расстройства, связанного с нарушениями развития вестибулярного и/или слухового аппарата, заболевания или расстройства, связанного с дегенерацией фоторецепторных клеток (например, потеря зрения, возрастная макулярная дегенерация и т.д.), ожирения, заболевания или расстройства, связанного с нарушениями функционирования печени (например, печеночная недостаточность), порошкообразной катаракты, голубой катаракты, несиндромной врожденной катаракты, врожденного синдрома катаракты-микрокорnea, заболевания или расстройства поджелудочной железы (например, диабет, MODY-диабет, частичный агенез поджелудочной железы, хроническая гипергликемия, недостаточность бета-клеток поджелудочной железы, глюкозотоксичность, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром Х и т.д.), болезни Крона, инфаркта миокарда, гиперхолестеринемии, внутричерепного атеросклероза, церебрального инфаркта, герпесвирусной инфекции, заболевания или расстройства, связанного с нарушением липидного обмена, заболевания или расстройства, связанного с синтезом инсулина, заболевания или расстройства, связанного с синтезом серотонина (например, ожирение и депрессия), неврологического заболевания или расстройства (в том числе расстройств, связанных с невральными дефектами (например, дефектами моторных нейронов, серотонин-продуцирующих нейронов, допаминовых нейронов, и дефекты развития переднего мозга, среднего мозга, заднего мозга и спинного мозга) и т.д.), заболевания репродуктивной системы и заболевания или расстройства обмена веществ, такого как диабет (например, диабет 2 типа; инсулин-независимый сахарный диабет).

Р У 2 6 1 2 1 6 1 С 2