

1. Імуностимулюючий олігонуклеотид, що містить щонайменше два внутрішніх цитозингуанінових динуклеотиди (CG) та химерний скелет, у якому щонайменше два внутрішніх динуклеотиди CG мають фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок і розділені щонайменше одним стабілізованим міжнуклеотидним зв'язком, причому, необов'язково, кожен додатковий внутрішній динуклеотид CG має фосфодієфірний, фосфодієфіроподібний чи стабілізований міжнуклеотидний зв'язок і всі інші міжнуклеотидні зв'язки є стабілізованими.

2. Олігонуклеотид за п. 1, який **відрізняється** тим, що імуностимулююча нуклеїнова кислота включає множину внутрішніх динуклеотидів CG, які мають фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок.

3. Олігонуклеотид за п. 2, який **відрізняється** тим, що кожен внутрішній динуклеотид CG має фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок.

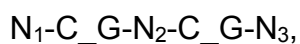
4. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що молекула імуностимулюючої нуклеїнової кислоти є молекулою імуностимулюючої нуклеїнової кислоти В-класу.

5. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що молекула імуностимулюючої нуклеїнової кислоти є молекулою імуностимулюючої нуклеїнової кислоти С-класу, що здатна індукувати IFN- α .

6. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що молекула імуностимулюючої нуклеїнової кислоти має довжину 4-100 нуклеотидів.

7. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що молекула імуностимулюючої нуклеїнової кислоти не є антисмисловим олігонуклеотидом, олігонуклеотидом, що утворює потрійну спіраль, чи рибозимом.

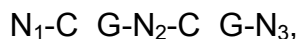
8. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає



де N_1 та N_3 , кожен незалежно, позначають послідовність нуклеїнової кислоти довжиною 1-20 нуклеотидів, у якій символ $_$ позначає

внутрішній фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок, N_2 позначає незалежно послідовність нуклеїнової кислоти довжиною 0-20 нуклеотидів, і $G-N_2-C$ включає 1 чи 2 стабілізовані зв'язки.

9. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає

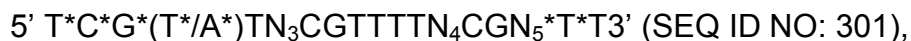


де N_1 та N_3 , кожен незалежно, позначають послідовність нуклеїнової кислоти довжиною 1-20 нуклеотидів, у якій символ $_$ позначає внутрішній фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок, N_2 позначає незалежно послідовність нуклеїнової кислоти довжиною 4-20 нуклеотидів, і $G-N_2-C$ включає щонайменше 5 стабілізованих зв'язків.

10. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид додатково включає ад'ювант, цитокін або антиген.

11. Олігонуклеотид за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що стабілізовані міжнуклеотидні зв'язки є фосфоротіоатами.

12. Олігонуклеотид, за п. 1, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має послідовність, що включає:



де N_3 позначає 0-4 нуклеотиди, N_4 позначає 1-5 нуклеотидів, необов'язково 1-2 нуклеотиди, N_5 позначає 0-7 нуклеотидів, символ $*$ позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку і, необов'язково, олігонуклеотид має довжину 16-24 нуклеотидів.

13. Олігонуклеотид за п. 12, який **відрізняється** тим, що стабілізований міжнуклеотидний зв'язок є фосфоротіоатним зв'язком.

14. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:



де N_8 має довжину від 4 до 10 нуклеотидів і включає щонайменше 1 C_G -мотив і один фосфоротіоатний міжнуклеотидний зв'язок, і, необов'язково, щонайменше 2 чи 3 CG -мотиви, причому N_9 має довжину від 0 до 3 нуклеотидів, символ $*$ позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку, символ $_$ позначає присутність фосфодієфірного міжнуклеотидного зв'язку і олігонуклеотид має довжину 15-40 нуклеотидів.

15. Олігонуклеотид за п. 14, який **відрізняється** тим, що N_8

позначає PuCGPyPyCG, PuCGPyPyCGCG або ACGTTCG.

16. Олігонуклеотид за п. 14, який **відрізняється** тим, що N₉ включає щонайменше один CG-мотив.

17. Олігонуклеотид за п. 14, який **відрізняється** тим, що N₉ позначає CCG.

18. Олігонуклеотид за п. 14, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має таку структуру:

5' T*C_G*C_G*A*C_G*T*T*C_G*G*C*G*C_G*C*G*C*C*G3' (SEQ ID NO: 316) або

5' T*C*G*C*G*A*C_G*T*T*C*G*C*G*C_G*C*G*C*G3' (SEQ ID NO: 317).

19. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

5' T*C_G(N₆C_G N₇)₂₋₃T*C_G*T*T3' (SEQ ID NOs: 311-312)

де N₆ та N₇ незалежно мають довжину від 1 до 5 нуклеотидів і, необов'язково, N₆ позначає один нуклеотид, краще Т чи А, необов'язково, N₇ позначає п'ять нуклеотидів, краще п'ять піримідинів чи TTTTG, символ * позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку, символ _ позначає присутність фосфодієфірного міжнуклеотидного зв'язку і олігонуклеотид має довжину 16-40 нуклеотидів.

20. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає таку структуру:

5' T*C_G*T*C_G*T*T*T*T*G*A*C_G*T*T*T*T*G*T*C_G*T*T3' (SEQ ID NO: 313).

21. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

5' T*T*GX₁X₂TGX₃X₄T*T*T*T*N₁₀T*T*T*T*T*T3' (SEQ ID NO: 318),

де N₁₀ має довжину від 4 до 8 нуклеотидів і включає щонайменше 1 C_G-мотив, необов'язково включає щонайменше 2 чи 3 CG-мотиви, причому X₁, X₂, X₃ та X₄ позначають незалежно С чи G, символ * позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку, символ _ позначає присутність фосфодієфірного міжнуклеотидного зв'язку і олігонуклеотид має довжину 24-40 нуклеотидів.

22. Олігонуклеотид за п. 21, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має таку структуру:

5' T*T*G*C_G*T*G*C_G*T*T*T*T*G*A*C_G*T*T*T*T*T*T3' (SEQ ID

NO: 319) або

5' T*T*G*G_C*T*G*G_C*T*T*T*T*G*A*C_G*T*T*T*T*T*T*T3' (SEQ ID NO: 320).

23. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

5' T*C*G*C_G*A*C*G*T*T*C_G*G*C*G*C_G*C*G*C*C*G3' (SEQ ID NO: 321),

де символ * позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку, символ _ позначає присутність фосфодієфірного міжнуклеотидного зв'язку і, необов'язково, олігонуклеотид має довжину 21-40 нуклеотидів.

24. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

октамерну послідовність, що містить щонайменше один динуклеотид CG, який має фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок, та щонайменше 4 нуклеотиди T, C позначає цитозин чи модифікований цитозин, G позначає гуанозин чи модифікований гуанозин і олігонуклеотид включає щонайменше один стабілізований міжнуклеотидний зв'язок.

25. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що октамерна послідовність включає TTTT-мотив.

26. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що октамерна послідовність включає два динуклеотиди CG.

27. Олігонуклеотид за п. 26, який **відрізняється** тим, що обидва динуклеотиди CG мають фосфодієфірний чи фосфодієфіроподібний міжнуклеотидний зв'язок.

28. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що C позначає неметильований C.

29. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що G позначає гуанозин.

30. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що октамерну послідовність вибирають з групи, що складається з

T*C_G*T*C_G*T*T,	C_G*T*C-G*T*T*T,	G*T*C_G*T*T*T*T,
T*C_G*T*T*T*T*G,	C_G*T*T*T*T*G*A,	T*T*T*T*G*A*C_G,
T*T*T*G*A*C_G*T,	T*T*G*A*C_G*T*T,	T*G*A*C_G*T*T*T,
G*A*C_G*T*T*T*T,	A*C_G*T*T*T*T*G,	C_G*T*T*T*T*G*T,

T*T*T*T*G*T*C_G, T*T*T*G*T*C_G*T, G*T*T*T*T*G*T*C та T*T*G*T*C_G*T*T, де символ * позначає присутність стабілізованого міжнуклеотидного зв'язку і символ _ позначає присутність фосфодієфірного міжнуклеотидного зв'язку.

31. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має довжину 8-40 нуклеотидів.

32. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що фосфодієфіроподібний зв'язок є боранофосфонатом чи діастереомерно чистим Rp-фосфоротіоатом.

33. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що стабілізовані міжнуклеотидні зв'язки вибирають з групи, що складається з фосфоротіоату, фосфородитіоату, метилфосфонату, метилфосфоротіоату та будь-якої їхньої комбінації.

34. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що С позначає цитозин чи модифіковані цитозинові основи, вибрані з групи, що складається з 5-метилцитозину, 5-метилізоцитозину, 5-гідроксицитозину, 5-галогеноцитозину, урацилу, N4-етилцитозину, 5-фторурацилу та гідрогену.

35. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що G позначає гуанін чи модифіковану гуанінову основу, вибрану з групи, що складається з 7-деазагуаніну, 7-деаза-7-заміщеного гуаніну (такого як 7-деаза-7-(C2-C6)-алкінілгуанін), 7-деаза-8-заміщеного гуаніну, гіпоксантину, 2,6-діамінопурину, 2-амінопурину, пурину, 8-заміщеного гуаніну, такого як 8-гідроксигуанін, та 6-тіогуаніну, 2-амінопурину і гідрогену.

36. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має 3'-3' зв'язок з одним чи двома доступними 5'-кінцями.

37. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид має два доступні 5'-кінці, кожен з яких є 5'TCG.

38. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид позначає послідовність, вибрану з групи, що складається з CGTCGTTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 333), GTCGTTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 334), TCGTTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 335),

CGTTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 336), GTTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 337), TTTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 338), TTTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 339), TTGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 340), TGACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 341), GACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 342), ACGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 343), GTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 344), GTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 345), TTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 346), TTTGTCGTT та TTGTCGTT.

39. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид позначає послідовність, вибрану з групи, що складається з TCGTCGTTTTGACGTTTTGTCGT (SEQ ID NO: 347), TCGTCGTTTTGACGTTTTGTCG (SEQ ID NO: 348), TCGTCGTTTTGACGTTTTGTC (SEQ ID NO: 349), TCGTCGTTTTGACGTTTTGT (SEQ ID NO: 350), TCGTCGTTTTGACGTTTTG (SEQ ID NO: 351), TCGTCGTTTTGACGTTTT (SEQ ID NO: 352), TCGTCGTTTTGACGTTT (SEQ ID NO: 353), TCGTCGTTTTGACGTT (SEQ ID NO: 354), TCGTCGTTTTGACGT (SEQ ID NO: 355), TCGTCGTTTTGACG (SEQ ID NO: 356), TCGTCGTTTTGAC (SEQ ID NO: 357), TCGTCGTTTTGA (SEQ ID NO: 358), TCGTCGTTTTG (SEQ ID NO: 359), TCGTCGTTTT (SEQ ID NO: 360), TCGTCGTTT та TCGTCGTT.

40. Олігонуклеотид за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид позначає послідовність, вибрану з групи, що складається з CGTCGTTTTGACGTTTTGTCGT (SEQ ID NO: 361), GTCGTTTTGACGTTTTGTCG (SEQ ID NO: 362), TCGTTTTGACGTTTTGTC (SEQ ID NO: 363), CGTTTTGACGTTTTGT (SEQ ID NO: 364), GTTTTGACGTTTTG (SEQ ID NO: 365), TTTTGACGTTTT (SEQ ID NO: 366), TTTGACGTTT (SEQ ID NO: 367) та TTGACGTT.

41. Олігонуклеотид, за п. 24, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид включає:

5' TCGTCGTTTTGACGTTTTGTCGTT3' (SEQ ID NO: 368).

42. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

T*C_G*T*C_G*A*C_G*T*T*C_G*G*C*G*C_G*C*G*C*C*G (SEQ ID NO: 369).

43. Імуностимулюючий олігонуклеотид, який включає:

T*C_G*G*A*C_G*T*T*C_G*G*C*G*C*G*C*C*G (SEQ ID NO: 371).

44. Спосіб модулювання імунної відповіді, який включає введення суб'єкту олігонуклеотиду за будь-яким з пп. 1-43 у кількості, ефективній для модулювання імунної відповіді.

45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид вводять суб'єкту для лікування астми або алергії у суб'єкта.

46. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що суб'єкт має рак, інфекційну хворобу, автоімунну хворобу або ремоделювання дихальних шляхів.

47. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що додатково включає застосування терапевтичного протоколу, такого як хірургія, опромінювання або композиція лікарського засобу, до суб'єкта.

48. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид входить до складу фармацевтичної композиції, необов'язково, входячи до складу фармацевтичної композиції з молекулою, яка забезпечує цільову доставку.

49. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид вводять шляхом, вибраним з групи, що складається з перорального, назального, сублінгвального, внутрішньовенного, підшкірного, мукозального, респіраторного, прямої ін'єкції та дермального.

50. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид вводять суб'єкту в кількості, ефективній для індукування експресії цитокінів, причому цитокіни необов'язково включають IL-6, TNF α , IFN α , IFN γ та IP-10.

51. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що олігонуклеотид вводять суб'єкту в кількості, ефективній для зсуву імунної відповіді у бік Th1-зміщеної відповіді від Th2-зміщеної відповіді.

52. Спосіб лікування астми, який включає введення суб'єкту олігонуклеотиду, що включає таку структуру:

5' T*C_G*T*C_G*T*T*T*T*G*A*C_G*T*T*T*T*G*T*C_G*T*T3' (SEQ ID NO: 313) в кількості, ефективній для лікування астми.