

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 558 962**

(51) Int. Cl.:

**C12N 15/113** (2010.01)  
**A61K 31/713** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2009 E 09773487 (5)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2305805**

---

(54) Título: **Polinucleótido bicatenario**

(30) Prioridad:

**01.07.2008 JP 2008172174  
21.05.2009 JP 2009122742**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.02.2016**

(73) Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho  
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP**

(72) Inventor/es:

**KOIZUMI, MAKOTO y  
HIROTA, YASUHIDE**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 558 962 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Polinucleótido bicatenario

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo polinucleótido bicatenario que es resistente a la RNasa y que tiene un efecto de interferencia con el ARN, el polinucleótido bicatenario para su uso en un procedimiento para inhibir la expresión génica, el polinucleótido bicatenario para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad, una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido bicatenario etc.

**Técnica anterior**

Un procedimiento para inhibir la expresión de un gen diana en células, tejidos o individuos incluye un enfoque por el cual se introduce un ARN bicatenario en las células, tejidos o individuos. Mediante esta introducción del ARN bicatenario, el ARNm que tiene homología con la secuencia se degrada de un modo tal que se inhibe la expresión del gen diana. Este efecto se denomina "ARN de interferencia" o "ARNi". El ARN de interferencia se notificó inicialmente en *C. elegans* (véase, por ejemplo, la referencia no patente 1) y después también se notificó en plantas (véase, por ejemplo, la referencia no patente 2).

El ARN bicatenario que consiste en hebras de 21 nucleótidos sentido y antisentido que tiene un sobresaliente de 2 nucleótidos en el extremo 3' (ARN de interferencia pequeño: ARNipRNA) se ha notificado que tiene un efecto de ARN de interferencia en células cultivadas de vertebrados (véase, por ejemplo, la referencia no patente 3).

El ARNip es útil para la identificación de las funciones génicas, cribado de las cepas celulares adecuadas para la producción de sustancias útiles, regulación de los genes implicados en la enfermedad etc., pero, no obstante, se degrada de forma desventajosa fácilmente por acción de la RNasa (véase, por ejemplo, la referencia no patente 4). La síntesis de ARN es más difícil que la síntesis de ADN y, por tanto, supuestamente implica un coste de 5 a 10 veces más alto (véase, por ejemplo, la referencia no patente 5). Ejemplos de razones de esto incluyen la necesidad de un grupo protector para el grupo 2'-hidroxi, la necesidad de desproteger el grupo protector y los escasos rendimientos de la síntesis de ARN atribuidos a una reducción en el rendimiento de condensación debido a la hidrancia estérica del grupo protector (véase, por ejemplo, la referencia no patente 6).

Por tanto, ha habido una demanda de desarrollar un polinucleótido que sea altamente resistente a la RNasa, se pueda producir a bajo coste y conserve la actividad de ARNi.

Para obtener ARNip que tenga resistencia a la RNasa se ha investigado un procedimiento en el que todos o algunos de los nucleósidos de ARN que constituyen un ARNip se sustituyen con 2'-desoxirribonucleótidos (ADN) (véase, la referencia patente 1 y las referencias no patente 7, 8, 9, 10 y 11). No obstante, todavía no se ha obtenido ARNip que tenga tanto resistencia a la RNasa como un efecto de ARN de interferencia equivalente al del ARNip natural.

Se sabe que un oligonucleótido que tiene un enlace de fosforotioato (PS) en el que el átomo de oxígeno sin puentes del grupo fosfato en el enlace fosfodiéster se ha sustituido con un átomo de azufre, es resistente a la nucleasa (véase, por ejemplo, la referencia no patente 12). Se ha notificado que el ARNip que tiene enlaces PS sustituyendo a los enlaces fosfodiéster exhibe ARN de interferencia equivalente al del ARNip no modificado (véase, por ejemplo, las referencias no patente 9, 13 y 14). No obstante, el mayor número de enlaces PS en un oligonucleótido produce inestabilidad termodinámica del ARN bicatenario y la unión inespecífica con proteínas y, por tanto, no se piensa que sea preferente (véase, por ejemplo, la referencia no patente 15).

También se ha realizado un intento de obtener ARNip estable sustituyendo el ARN natural por ARN modificado. Dado que el grupo 2'-OH del ARN es esencial para la reacción de degradación de la RNasa, este grupo 2'-OH se alquila de forma que no sirve como sustrato para la RNasa. Se ha notificado un gran número de estos derivados 2'-O-alquilnucleosídicos. Los 2'-O-metil nucleótidos son nucleótidos modificados de origen natural que también se encuentran en el ARNt y se han estudiado desde las primeras etapas de la investigación de antisentido (véase la referencia no patente 16).

Se ha notificado que el ARNi se pierde completamente sustituyendo una o las dos hebras sentido y antisentido del ARNip por 2'-O-metil nucleótidos (véase, por ejemplo, las referencias no patente 7, 17 y 18) o que solo se observa ARNi débil cuando se sustituyen todos los ribonucleótidos en la hebra sentido o antisentido del ARNip con 2'-O-metil nucleótidos y que el ARNi se pierde completamente sustituyendo ambas hebras con ello (véase, por ejemplo, la referencia no patente 9).

Existe un informe de que cuando todos los ARN en una hebra sentido están sustituidos con 2'-O-metil nucleótidos, el ARNi equivalente al del ARNip no modificado, pero esto se ve influido por la secuencia del ARNip usado en el experimento (véase, por ejemplo, la referencia no patente 19). La referencia no patente 44 notifica en un estudio en el que se observó un efecto supresor fuerte de un ARN que contiene 2'-O-metil uridinas. Casi todos los 270 genes inducidos por un ARNip monocatenario inmunomodulador se inhibieron completamente o regulados por disminución mediante tratamiento con su versión modificada con 2'-O-metilo.

Se ha notificado que cuando se introducen cuatro 2'-O-metil nucleótidos en el extremo de un ARNip, su ARNI se conserva (véase, por ejemplo, referencia no patente 14) y que cuando los 2'-O-metil nucleótidos se introducen de forma alterna en ambos extremos de estas hebras sentido y antisentido del ARNip, se obtiene el ARNi equivalente al ARNip sin modificar (véase, por ejemplo, referencia no patente 18). Además, se ha notificado que la introducción de 5 3 2'-O-metil nucleótidos no produce ninguna reducción de la actividad para una hebra sentido pero sí produce una reducción de la actividad para una hebra antisentido y, en particular, su introducción en el extremo 5' de la hebra antisentido reduce significativamente la actividad (véase, por ejemplo, la referencia no patente 20).

Adicionalmente, se ha notificado el ARNip que comprende 2'-desoxirribonucleótidos en las proximidades de los extremos 3' y 5' en la hebra sentido y 2'-O-metil nucleótidos en la porción central de la misma pero no se ha comparado en la actividad del ARNi con ARNip sin modificar (véase, por ejemplo, la referencia no patente 21).

10 Un oligonucleótido que tiene un ARN 2'-desoxi-2'-fluoronucleótido (2'-F) modificado sintetizado artificialmente forma preferentemente la misma conformación de tipo N que la de los ribonucleótidos y tiene mayor afinidad por el ARN (véase, por ejemplo, la referencia no patente 22). No obstante, los que tienen enlaces fosfodiéster no tienen 15 resistencia a la nucleasa y, por tanto, con el fin de tener resistencia a nucleasa, deben sustituirse por enlaces fosforotioato (véase, por ejemplo, la referencia no patente 22).

20 Se ha notificado que cuando un nucleótido de pirimidina en el ARNip está sustituido por 2'-F, el ARNip resultante exhibe ARNi equivalente al del ARNip no modificado (véase, por ejemplo, las referencias no patente 9 y 14). La introducción de 3 restos 2'-F consecutivos en una hebra antisentido apenas reduce su actividad (véase, por ejemplo, la referencia no patente 20). Además, se ha notificado que cuando un nucleótido de pirimidina o un nucleótido de 25 purina en las hebras sentido y/o antisentido está sustituido por 2'-F y ambas hebras modificadas se combinan, el ARNip resultante exhibe ARNi equivalente al del ARNip sin modificar (véase, por ejemplo, la referencia no patente 23).

30 No obstante, entre estos, los que exhiben un efecto de ARN de interferencia contienen un ribonucleótido y, por tanto, son degradados por la RNasa. Se ha notificado que cuando un nucleótido de pirimidina en el ARNip se sustituyó por 2'-F, la potenciación del ARNi o su efecto prolongado no se observó en modelos animales (véase, por ejemplo, la referencia no patente 24). Además, se ha notificado que los nucleósidos no naturales 2'-desoxi-2'-fluorocitidina y 2'-desoxi-2'-fluorouridina, que no exhiben presuntamente toxicidad alguna cuando se administran a ratas o marmotas, sirven como sustratos para la ADN polimerasa o la ARN polimerasa a través de trifosforilación intracelular y se incorporan en ADN, ARN y ADN mitocondrial en varios órganos (véase, por ejemplo, las referencias no patente 25 y 26). Una forma trifosfato de 2'-desoxi-2'-fluorouridina se incorpora como sustrato para la ADN polimerasa  $\alpha$  o  $\gamma$  en el ADN, mientras que una forma trifosfato de 2'-O-metil nucleósido se ha confirmado *in vitro* que no sirve como sustrato para la ADN polimerasa  $\alpha$  o  $\gamma$  (véase, por ejemplo, la referencia no patente 27). La toxicidad genética del 2'-desoxi-2'-fluoronucleótido es de interés (véase, por ejemplo, la referencia no patente 28).

35 Se ha notificado que cuando todos los nucleótidos en el ARNip están sustituidos por 2'-F, su ARNi es simplemente ligeramente menor que el del ARNip no modificado y que dicho ARNip es resistente a la RNasa (véase, por ejemplo, la referencia no patente 29).

40 Se ha notificado que cuando los 2'-O-metil nucleótidos y 2'-F se introducen de forma alterna en las hebras sentido y antisentido del ARNip, el ARNip obtenido tiene ARNi equivalente a o mayor que el del ARNip no modificado y se mantiene de forma relativamente estable en el suero (véase, por ejemplo, la referencia no patente 30). No obstante, la citotoxicidad o los efectos secundarios causados por la introducción de un gran número de ácidos nucleicos no naturales es de interés.

45 Los ENA (ácidos nucleicos 2'-O,4'-C-etileno con puentes) son ácidos nucleicos modificados que tienen estabilidad a la nucleasa (véanse las referencias no patente 31 y 32). Se ha notificado que cuando se introducen ENA para sustituir 2 nucleótidos en el sitio sobresaliente en el extremo 3' de cualquiera o ambas hebras sentido y antisentido del ARNip, la actividad del ARNI se reduce (véase, por ejemplo, la referencia no patente 33).

50 Se ha notificado que la introducción del ARNip químicamente sintetizado en las células fosforila los extremos 5' de las hebras sentido y antisentido (véase, por ejemplo, la referencia no patente 34). En células humanas, se ha notificado que la ARN quinasa es responsable de la 5'-fosforilación del ARNip (véase, por ejemplo, la referencia no patente 35). Cuando el ARNip que tiene un extremo 5' fosforilado y el ARNip que tiene un extremo 5' no fosforilado se introdujeron por separado en las células y su actividad de ARNi se comparó, no se observaron diferencias en la actividad, lo que indica que el ARNip que tiene un extremo 5' no fosforilado se somete fácilmente a fosforilación en las células (véase, por ejemplo, la referencia no patente 14).

55 El análisis de rayos X de un complejo de una cadena antisentido con la proteína Argonauta (Ago) que se sabe que participa en la actividad de ARNI ha demostrado que el grupo fosfato EN 5'-terminal de la cadena antisentido y sus nucleótidos vecinos están fuertemente unidos por el dominio PIWI de Ago (véase, por ejemplo, la referencia no Patente 36).

Con respecto a la longitud de cadena del ARNip se usan 21 nucleótidos de forma rutinaria con cada una de las cadenas sentido y antisentido que tienen un saliente de 2-nucleótidos en el extremo 3'. Cuando se fija una cadena

antisentido para que tenga 21 nucleótidos de longitud y la longitud de cadena de una cadena sentido se varía desde el extremo 3' o 5', se ha demostrado que el ARNip que tiene una cadena sentido de 21 nucleótidos tiene la actividad de ARNi más fuerte (véase, por ejemplo, las referencias no patente 7 y 37). Además, se ha notificado que cuando una cadena sentido está truncada en el extremo 3' a una longitud de cadena de 17 o 18 nucleótidos, el ARNip resultante exhibe una actividad de ARNi equivalente a la del ARNip que tiene una cadena sentido de 21 nucleótidos (véase, por ejemplo, la referencia no patente 38).

5 Se ha demostrado que el ARNip que consiste en 21 nucleótidos tiene la actividad de ARNi más fuerte cuando la longitud del saliente en el extremo 3' es de 2 nucleótidos (véase, por ejemplo, la referencia no patente 7). Se ha notificado que cuando se examinó la ARNi usando ARNip que tiene la secuencia AA, CC, GG, UU, o UG (de tipo 10 salvaje) o TdG o TT (T y dG son 2'-desoxirribonucleótidos) como saliente en el extremo 3', todas las secuencias tenían actividad de ARNi (véase, por ejemplo, la referencia no patente 7). Además, se ha notificado que el ARNip que tiene una secuencia UU como saliente en el extremo 3' exhibe una actividad de ARNi mayor que la del ARNip que tiene una secuencia TT (véase, por ejemplo, la referencia no patente 10).

15 Desde hace mucho tiempo se sabe que el ARN bicatenario, tal como poliI:poliC, es un inductor de interferón y que el TLR3 (receptor 3 de tipo Toll) está implicado en el mecanismo. También se sabe que el ARNip es reconocido por TLR3 y se sabe que los miembros de su familia TLR7 y TLR8 inducen interferón o citocinas. En particular, se ha notificado que el ARNip que tiene una secuencia GU, UGUGU, o GUCCUCAA tiende a producir una respuesta 20 inmunitaria (véanse, por ejemplo, las referencias no patente 39, 40 y 41). Además, se ha demostrado que la introducción de ADN o nucléotidos modificados químicamente tales como 2'-OMeARN en el ARNip inhibe dicha respuesta inmunitaria (véanse, por ejemplo, las referencias no patente 41, 42 y 43).

25 Los presentes inventores han realizado laboriosos estudios para obtener un polinucleótido que es resistente a la RNasa, puede sintetizarse a un coste bajo y tiene un efecto de ARN de interferencia y, en consecuencia, han efectuado la presente invención hallando que un polinucleótido bicatenario que comprende una unidad oligonucleotídica de ADN y 2'-O-metil ARN combinados de forma alterna puede resolver los problemas descritos en lo que antecede.

## Referencias

### Patentes de referencia

Patente de referencia 1: Publicación internacional Nº WO 2003/044188

Patente de referencia 2: Publicación de patente de Estados Unidos nº US2007/0265220

### 30 Documento no patente de referencia

Documento no patente de referencia 1: Nature, 1998, Vol. 391, p. 806 – 811

Documento no patente de referencia 2: Science, 1999, Vol. 286, p. 950 – 952

Documento no patente de referencia 3: Nature, 2001, Vol. 411, p. 494 – 498

Documento no patente de referencia 4: Clinical Chemistry, 2002, Vol. 48, p. 1647 – 1653

35 Documento no patente de referencia 5: Sekine, M. y Taira K., ed., "RNAi Method and Antisense Method", Kodansha Ltd., publicado el 20 de junio de 2005, párrafo 2,4 RNAi Therapy – Application of siRNA to Therapeutic Drugs for Cancer, p. 76 – 87

Documento no patente de referencia 6: Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2008, Vol. 11, p. 203 – 216

40 Documento no patente de referencia 7: EMBO Journal, 2001, Vol. 20, p. 6877 – 6888

Documento no patente de referencia 8: Nucleic Acids Research, 2002, Vol. 30, p. 1757 – 1766

Documento no patente de referencia 9: RNA, Vol. 9, 2003, p. 1034 – 1048

Documento no patente de referencia 10: FEBS Letters, 2002, Vol. 521, p. 195 – 199

Documento no patente de referencia 11: Nucleic Acids Research, 2008, Vol. 36, p. 2136 – 2151

45 Documento no patente de referencia 12: Nucleic Acid Drug Development, 2000, Vol. 10, p. 117 – 121

Documento no patente de referencia 13: Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, p. 589 – 595

Documento no patente de referencia 14: Antisense Nucleic Acid Drug Development, 2003, Vol. 13, p. 83 – 105

- Documento no patente de referencia 15: Antisense Nucleic Acid Drug Development, 2000, Vol. 10, p. 117 – 121
- Documento no patente de referencia 16: Nucleic Acids Research, 1987, Vol. 15, p. 6131 – 6148
- Documento no patente de referencia 17: Biochemistry, 2003, Vol. 42, p. 7967 – 7975
- Documento no patente de referencia 18: Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, p. 2705 – 2716
- 5 Documento no patente de referencia 19: RNA, 2006, Vol. 12, p. 163 – 176
- Documento no patente de referencia 20: Journal of Medical Chemistry, 2005, Vol. 48, p. 4247 – 4253
- Documento no patente de referencia 21: Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2006, Vol. 25, p. 889 – 907
- Documento no patente de referencia 22: Journal of Medical Chemistry, 1993, Vol. 36, p. 831 – 841
- 10 Documento no patente de referencia 23: Chemistry & Biodiversity, 2007, Vol. 4, pH858 – 873
- Documento no patente de referencia 24: RNA, 2004, Vol. 10, p. 766 – 771
- Documento no patente de referencia 25: Toxicologic Pathology, 1999, Vol. 27, p. 607 – 617
- Documento no patente de referencia 26: Chemical Research in Toxicology, 2002, Vol. 15, p. 922 – 926
- Documento no patente de referencia 27: Biochemical Pharmacology, 2000, Vol. 59, p. 1045 – 1052
- 15 Documento no patente de referencia 28: Oligonucleotides, 2006, Vol. 16, p. 337 – 351
- Documento no patente de referencia 29: Chemical Biology & Drug Design, 2007, Vol. 70, p. 113 – 122
- Documento no patente de referencia 30: Journal of Medicinal Chemistry., 2005, Vol. 48, p. 901 – 904
- Documento no patente de referencia 31: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., 2002, Vol. 12, p. 73 – 76
- Documento no patente de referencia 32: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 11, p. 2211 – 2226
- 20 Documento no patente de referencia 33: Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 2002, Vol. 12, p. 301 – 309
- Documento no patente de referencia 34: Cell, 2001, Vol. 107, p. 309 – 321
- Documento no patente de referencia 35: Nature, 2007, Vol. 447, p. 222 – 226
- Documento no patente de referencia 36: Nature, 2005, Vol. 434, p. 663 – 666
- 25 Documento no patente de referencia 37: RNA, 2008, Vol. 14, p. 1714 – 1719
- Documento no patente de referencia 38: Nucleic Acids Research, 2008, Vol. 36, p. 5812 – 5821
- Documento no patente de referencia 39: Science, 2003, Vol. 303, p. 1526 – 1529
- Documento no patente de referencia 40: Nature Biotechnology, 2005, Vol. 23, p. 457 – 462
- Documento no patente de referencia 41: Nature Medicine, 2005, Vol. 11, p. 263 – 270
- 30 Documento no patente de referencia 42: Journal of Molecular Biology, 2005, Vol. 348, p. 1079 – 1090
- Documento no patente de referencia 43: Nature Biotechnology, 2005, Vol. 23, p. 1002 – 1007
- Documento no patente de referencia 44: Biochemical and Biophysical Research Communication, 2007, Vol. 361, p. 122 – 126

#### **Sumario de la invención**

35 **Problemas que ha de resolver la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un polinucleótido bicatenario que es resistente a la RNasa y que tiene un efecto de ARN de interferencia.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un polinucleótido bicatenario para su uso en un procedimiento para inhibir la expresión génica.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido bicatenario.

### Medios para resolver los problemas

De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye:

- 5 (1) un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en un polinucleótido representado por la fórmula (I) y un polinucleótido representado por la fórmula (II) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \lambda_m - 3' (I)$$

y

$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_r - Y - U_n - 3' (II)$$

- 10 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN y  $X$  e  $Y$  representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

- 15 (b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $q$  cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_q$  y  $X$  es 17 o 18,  $s$  representa un número entero de 0 o 1,  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5,  $r$  representa cualquier número entero de 3 a 9 y el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_r$  e  $Y$  es 17 o 18;

- 20 (c)  $X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

- (d)  $X - (\alpha - \beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha - \beta)_r - Y$  en la fórmula (II) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí;

- 25 (2) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 3 y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_{10}$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_8$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_5$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_8$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_6$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_5$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN;

- 30 (3) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 3,  $e$   $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_5 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN;

- 35 (4) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 3 y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_{10}$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_8$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_5$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_8$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_6$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_5$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 3,  $e$   $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_5 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN;

- 45 (5) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 4 y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_8$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - \beta_6$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_4$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN;

- 50 (6) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1) o (5), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 4,  $e$   $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5$ ,  $\beta_6 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $\beta_4 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\beta_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN;

- (7) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 4 y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha -$

5  $\beta - (\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3, (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2, (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta), (\alpha - \beta)_5, \beta_{10}, (\alpha - \beta) - \beta_8, (\gamma - \beta - \alpha - \beta)_2 - \beta_6, (\alpha - \beta)_3 - \beta_4, (\alpha - \beta)_4 - \beta_2, \beta - (\gamma - \beta)_4, \beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3, \beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_2, \beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta), \beta_9, \beta - (\alpha - \beta) - \beta_6, \beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_4, \beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_4$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II), r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5, (\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta), (\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2, (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3, (\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4, (\alpha - \beta)_5, \alpha_6 - (\alpha - \beta)_2, \alpha_4 - (\alpha - \beta)_3, \alpha_2 - (\alpha - \beta)_4, (\gamma - \beta)_4 - \alpha, (\alpha - \beta)_4 - \alpha, (\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta) - \alpha, (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha, (\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3 - \alpha, \alpha_6 - (\alpha - \beta) - \alpha, \alpha_4 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha, \alpha_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ , en los que y representa un ARN;

10 (8) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3, (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_2, (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta), (\alpha - \beta)_4, \beta_8, (\alpha - \beta) - \beta_6, (\alpha - \beta)_2 - \beta_4, (\alpha - \beta)_3 - \beta_2, \beta - (\gamma - \beta)_3, \beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_2, \beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta), \beta_7, \beta - (\alpha - \beta) - \beta_4, \beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_3$ , en los que y representa un ARN;

15 (9) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1) u (8), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II), r es 5 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4, (\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta), (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2, (\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3, (\alpha - \beta)_4, \beta_6 - (\alpha - \beta), \beta_4 - (\alpha - \beta)_2, \beta_2 - (\alpha - \beta)_3, (\gamma - \beta)_3 - \alpha, (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta) - \alpha, (\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_2 - \alpha, \alpha_7, \alpha_4 - (\alpha - \beta) - \alpha, \alpha_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_3 - \alpha$ , en los que y representa un ARN;

20 15 (10) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3, (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta), (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta), (\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta) - \beta_6, (\alpha - \beta)_2 - \beta_4, (\gamma - \beta)_3 - \beta_2, \beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_2, \beta - (\gamma - \beta)_2 - (\gamma - \beta), \beta_7, \beta - (\alpha - \beta) - \beta_4, \beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_3$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4, (\gamma - \beta)_3 - (\gamma - \beta), (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2, (\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3, (\alpha - \beta)_4, \alpha_6 - (\alpha - \beta), \alpha_4 - (\alpha - \beta)_2, \alpha_2 - (\alpha - \beta)_3, (\gamma - \beta)_3 - \alpha, (\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta) - \alpha, \alpha_7, \alpha_4 - (\alpha - \beta) - \alpha, \alpha_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_3 - \alpha$ , en los que y representa un ARN;

25 (11) un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (I) y (III) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (I)}$$

25 y

$$5' - \delta_s - (\beta - \alpha)_r - Y - U_n - 3' \text{ (III)},$$

30 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN y X e Y representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

35 (b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $q$  cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_q$  y X es 17 o 18,  $s$  representa un número entero de 0 o 1,  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5,  $r$  representa cualquier número entero de 3 a 9 y el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_r$  e Y es 17 o 18;

40 (c)  $X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d)  $X - (\alpha - \beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha - \beta)_r - Y$  en la fórmula (III) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí;

45 (12) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 3 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6, (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_5, (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_3, (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)_2, (\alpha - \beta)_5 - (\gamma - \beta), (\alpha - \beta)_6, \beta_{12}, (\alpha - \beta) - \beta_{10}, (\alpha - \beta)_2 - \beta_8, (\alpha - \beta)_3 - \beta_6, (\alpha - \beta)_4 - \beta_4, (\alpha - \beta)_5 - \beta_2, \beta - (\gamma - \beta) - (\beta - \alpha)_5, \beta - (\alpha - \beta) - (\alpha - \beta)_4, \beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3, \beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2, \beta - (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta), \beta_{11}, \beta - (\alpha - \beta) - \beta_8, \beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_6, \beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_4, \beta - (\alpha - \beta)_4 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_5$ , en los que y representa un ARN;

50 (13) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6, (\beta - \gamma)_5 - (\beta - \alpha), (\beta - \gamma)_4 - (\beta - \alpha)_2, (\beta - \gamma)_3 - (\beta - \alpha)_3, (\beta - \gamma)_2 - (\beta - \alpha)_4, (\beta - \gamma) - (\beta - \alpha)_5, (\beta - \alpha)_6, \beta_6 - (\beta - \alpha)_3, \beta_4 - (\beta - \alpha)_4, \beta_2 - (\beta - \alpha)_5, (\beta - \gamma)_5 - \beta, (\beta - \gamma)_4 - (\beta - \alpha) - \beta, (\beta - \gamma)_3 - (\beta - \alpha)_2 - \beta, (\beta - \gamma)_2 - (\beta - \alpha)_3 - \beta, (\beta - \gamma) - (\beta - \alpha)_4 - \beta, \beta_6 - (\beta - \alpha)_2 - \beta, \beta_4 - (\beta - \alpha)_3 - \beta, \alpha_2 - (\beta - \alpha)_4 - \beta$  y  $(\beta - \gamma)_5 - \beta$ , en los que y representa un ARN;

55 (14) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 3 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6, (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_5, (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_4, (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_3, (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)_2, (\alpha - \beta)_5 - (\gamma - \beta), (\alpha - \beta)_6, \beta_{12}, (\alpha - \beta) - \beta_{10}, (\alpha - \beta)_2 - \beta_8, (\alpha - \beta)_3 - \beta_6, (\alpha - \beta)_4 - \beta_4, (\alpha - \beta)_5 - \beta_2, \beta - (\gamma - \beta)_5 - (\beta - \alpha), \beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4, \beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3, \beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2, \beta - (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta), \beta_{11}, \beta - (\alpha - \beta) - \beta_8, \beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_6, \beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_4, \beta - (\alpha - \beta)_4 - \beta_2$  y  $\beta - (\alpha - \beta)_5$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r

es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_6$ ,  $(\beta-\gamma)_5-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\alpha)_6$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_5-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_5-\beta$ , en los que y representa un ARN;

- 5 (15) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 4 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)\alpha-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\beta_2)$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ , en los que y representa un ARN;
- 10 (16) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\alpha)_5$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_4-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ , en los que y representa un ARN;
- 15 (17) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 4 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ , y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\alpha)_5$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_4-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ , en los que y representa un ARN;
- 20 (18) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$ , en los que y representa un ARN;
- 25 (19) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta_4-(\beta-\gamma)-\beta$ ,  $\beta-(\beta-\alpha)_2-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_3-\beta$ , en los que y representa un ARN;
- 30 (20) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (11), en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5 y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha\gamma)$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_3-\beta$ , en los que y representa un ARN;
- 35 (21) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con (1) u (11), en el que en los polinucleótidos representados por las fórmulas (I), (II) y (III), q es 9, el número de nucleótidos en X es 0, p y m son 0, r es 9 y el número de nucleótidos en Y es 0;
- 40 (22) un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (IV) y (V) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_9 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (IV)}$$

y

$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_9 - U_n - 3' \text{ (V),}$$

- 45 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN y U representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;
- 50 (b) p representa un número entero de 0 o 1, m es 0 cuando p es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando p es 1, s representa un número entero de 0 o 1 y n representa cualquier número entero de 0 a 5;
- (c)  $(\alpha-\beta)_9-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (IV) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y
- (d)  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (IV) y  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (V) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí;

(23) un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (VI) y (VII) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - \beta - (\alpha - \beta)_8 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (VI)}$$

y

$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_8 - (\alpha - \beta) - U_n - 3' \text{ (VII),}$$

(a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN y  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;

(b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $s$  representa un número entero de 0 o 1 y  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5;

(c)  $\beta - (\alpha - \beta)_8 - \alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (VI) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d)  $(\alpha - \beta)_8$  en la fórmula (VI) y  $(\alpha - \beta)_8$  en la fórmula (VII) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí;

(24) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (23), en el que  $\alpha$  es un ADN y  $\beta$  es un 2'-OMeARN;

(25) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en el que  $\lambda_m$  y  $U_n$  son de forma idéntica o diferente cualquiera de: AND que tienen una base timina, una base adenina o una base guanina; o 2'-OMeARN que tienen una base uracilo, una base adenina o una base guanina;

(26) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (25), en el que  $m$  es 0 y  $n$  es 2;

(27) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en el que  $p$  y  $m$  son 0,  $s$  es 2 y  $n$  es 2;

(28) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (20) o (24) a (27), como dependiente de (1) a (20), en el que cualquiera o todos de 1 a 4 restos de 2'-OMeARN de X e Y están sustituidos por un ENA o un 2',4'-BNA/LNA;

(29) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (20) o (24) a (27), como dependiente de (1) a (20), o (28), en el que cualquiera o todos de 1 a 4 restos de ADN de X e Y están sustituidos por un ARN, un ENA o un 2',4'-BNA/LNA;

(30) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en el que los nucleótidos están unidos a través de un enlace fosfodiéster o fosforotioato;

(31) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que al menos uno de los polinucleótidos tiene un extremo 5' fosforilado;

(32) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (31), en el que la cadena antisentido tiene un extremo 5' fosforilado;

(33) una composición farmacéutica que comprende un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (32) como principio activo; y

(34) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo seleccionado de (1) a (32), para su uso en un procedimiento para inhibir la expresión de un gen diana, que comprende administrar el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo a un mamífero.

(35) el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo seleccionado de (1) a (32), para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad.

### Ventajas de la invención

La presente invención ha proporcionado un polinucleótido bicatenario nuevo que es resistente a la RNasa y que tiene un efecto de ARN de interferencia. La presente invención permite el análisis funcional de varios genes usando el polinucleótido y proporciona una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido bicatenario.

### Breve descripción de las figuras

5 [Figura 1] La figura 1 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana (en lo sucesivo en el presente documento, los ejemplos de combinaciones de polinucleótidos como cadenas sentido y antisentido se mostrarán en cada diagrama; en cuanto a los símbolos, el cuadrado vacío representa un ARN, el círculo relleno (●) representa un ADN, el círculo vacío (○) representa un 2'-O-metil ARN, el rombo vacío (0) representa un ENA y el rombo relleno (◆) representa un 2',4'-BNA/LNA. En el diagrama, s representa un enlace fosforotioato, p representa un grupo fosfato y la flecha representa un sitio de escisión predicho mediante Argonauta2. Lo mismo es cierto para los diagramas mostrados a continuación).

10 [Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

15 [Figura 3] La figura 3 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. En el diagrama, la notación "CT001 / CT005" significa "CT-001 / CT-005"; por tanto, el "guión: -" en las notaciones de los polinucleótidos bicatenarios puede omitirse. Lo mismo es cierto para los diagramas mostrados a continuación.

20 [Figura 4] La Figura 4 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

25 [Figura 5] La figura 5 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

30 [Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

35 [Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

40 [Figura 8] La Figura 8 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

45 [Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

50 [Figura 10] La figura 10 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

55 [Figura 11] La figura 11 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

55 [Figura 12] La figura 12 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

55 [Figura 13] La Figura 13 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

55 [Figura 14] La Figura 14 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

- 5 [Figura 15] La figura 15 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las actividades inhibidoras de los polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 10 [Figura 16] La Figura 16 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 15 [Figura 17] La figura 17 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las actividades inhibidoras de los polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 20 [Figura 18] La Figura 18 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana usado en la reacción de degradación con RNasa.
- 25 [Figura 19] La figura 19 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de electroforesis en poliacrilamida de una reacción de degradación con RNasa de polinucleótidos bicanterarios. La flecha representa las posiciones de las bandas de los polinucleótidos bicanterarios.
- 30 [Figura 20] La Figura 20 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 35 [Figura 21] La Figura 21 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 40 [Figura 22] La Figura 22 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 45 [Figura 23] La figura 23 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 50 [Figura 24] La Figura 24 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 55 [Figura 25] La figura 25 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 60 [Figura 26] La figura 26 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 65 [Figura 27] La Figura 27 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 70 [Figura 28] La Figura 28 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanterarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 75 [Figura 29] La figura 29 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanterarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanterario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte

sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

5 [Figura 30] La figura 30 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

[Figura 31] La Figura 31 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

10 [Figura 32] La figura 32 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

15 [Figura 33] La figura 33 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

20 [Figura 34] La Figura 34 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

25 [Figura 35] La figura 35 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

30 [Figura 36] La Figura 36 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

35 [Figura 37] La figura 37 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

[Figura 38] La Figura 38 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

40 [Figura 39] La figura 39 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

45 [Figura 40] La Figura 40 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

50 [Figura 41] La figura 41 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicatenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

55 [Figura 42] La Figura 42 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicatenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

- 5 [Figura 43] La figura 43 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 10 [Figura 44] La Figura 44 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 15 [Figura 45] La figura 45 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 20 [Figura 46] La Figura 46 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 25 [Figura 47] La figura 47 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 30 [Figura 48] La figura 48 es un diagrama que muestra en cambio en la producción de IFN- $\alpha$  causado por la administración de polinucleótidos bicanenarios sin el uso de un reactivo de transfección. La ordenada muestra la producción de IFN- $\alpha$  con la administración de un reactivo que se sabe que actúa sobre los receptores de tipo Toll (TLR) o los polinucleótidos bicanenarios. "Control" muestra la producción de IFN- $\alpha$  sin la administración de un reactivo que se sabe que actúa sobre los receptores de tipo Toll (TLR) o los polinucleótidos bicanenarios. En el diagrama, "TLR3" representa el receptor 3 de tipo Toll, "TLR7" representa el receptor 7 de tipo Toll, "TLR8" el receptor 8 de tipo Toll y "TLR9" el receptor 9 de tipo Toll. Lo mismo es cierto para la figura 49.
- 35 [Figura 49] La figura 49 es un diagrama que muestra en cambio en la producción de IFN- $\alpha$  causado por la administración de polinucleótidos bicanenarios con el uso de un reactivo de transfección. La ordenada muestra la producción de IFN- $\alpha$  con la administración de un reactivo que se sabe que actúa sobre los receptores de tipo Toll (TLR) o los polinucleótidos bicanenarios. "Control medio" muestra la producción de IFN- $\alpha$  sin la administración de un reactivo que se sabe que actúa sobre los receptores de tipo Toll (TLR) o los polinucleótidos bicanenarios. "Control de la transfección" muestra la producción de IFN- $\alpha$  con la adición de únicamente el reactivo de transfección.
- 40 [Figura 50] La Figura 50 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 45 [Figura 51] La figura 51 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 50 [Figura 52] La Figura 52 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- 55 [Figura 53] La figura 53 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de transferencia de tipo Western de las intensidades de las actividades inhibidoras de varios polinucleótidos bicanenarios sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. CTNNB1 representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -catenina humanas, y actina representa la expresión de proteínas de  $\beta$ -actina utilizadas como control. El número representa la concentración del polinucleótido bicanenario añadido. Una banda de color más claro significa actividad inhibidora más fuerte sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.
- [Figura 54] La figura 54 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen DDX3 (polipéptido 3 de la caja (Asp-Glu-Ala-Asp), ligado a X).
- [Figura 55] La Figura 55 es un diagrama que muestra polinucleótidos bicanenarios contra el gen de la  $\beta$ -catenina humana.

[Figura 56] La figura 56 es un diagrama que muestra las intensidades de las actividades inhibidoras de DD-016/DD-017 (en el diagrama, 016/017; lo mismo es cierto para la descripción siguiente), DD-022/DD-017 (022/017), DD-022/DD-023 (022/023), y DD-022/DD-024 (022/024), y un polinucleótido bicatenario natural DDX3 ARNip n.º 5 (n.º 5) sobre la expresión del gen DDX3. El derivado de las células tratadas con únicamente un reactivo de lipofección se usó como control y está indicado como "no" en el diagrama.

### Descripción de las realizaciones

#### 1. Descripción de los términos

En la presente memoria descriptiva, el "gen diana" no está particularmente limitado siempre que se pueda traducir para producir ARNm y / o proteína en células, tejidos, o individuos a los que o en los que se introduce este gen (en lo sucesivo, pueden denominarse "receptores"). Específicamente, el gen diana puede ser endógeno de los receptores para la introducción o puede ser exógeno e introducirse mediante un abordaje tal como transferencia génica. También puede ser un gen presente en el cromosoma o un gen extracromosómico. Los ejemplos del gen exógeno incluyen, pero sin limitaciones, virus, bacterias, hongos y los derivados de protozoos, que pueden infectar a los receptores. La función de un gen puede ser conocida o desconocida.

Los ejemplos de un gen diana de este tipo puede incluir, aunque sin limitaciones, el gen de la β-catenina humana y el gen DDX3 (polipéptido 3 de la caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp); ligado a X).

En la presente memoria descriptiva, el "nucleósido natural" se refiere a un 2'-desoxinucleósido tal como 2'-desoxiadenosina, 2'-desoxiguanosina, 2'-desoxicitidina, 2'-desoxi-5-metilcitidina y timidina, o un ribonucleósido tal como adenosina, guanosina, citidina, 5-metilcitidina y uridina. Además, el "oligonucleótido" se refiere a un oligonucleótido compuesto por un compuesto en el que el resto azúcar del nucleósido forma un éster con ácido fosfórico.

En la presente memoria descriptiva, 2'-desoxiadenosina puede denominarse A<sup>t</sup>; 2'-desoxiguanosina puede denominarse G<sup>t</sup>; 2'-desoxicitidina puede denominarse C<sup>t</sup>; 2'-desoxi-5-metilcitidina puede denominarse 5meC<sup>t</sup>; timidina puede denominarse T<sup>t</sup>; 2'-desoxiuridina puede denominarse U<sup>t</sup>; adenosina puede denominarse A<sup>r</sup>; guanosina puede denominarse G<sup>r</sup>; citidina puede denominarse C<sup>r</sup>; 5-metilcitidina puede denominarse 5meC<sup>r</sup>; y uridina puede denominarse U<sup>r</sup>. Adicionalmente, en la presente memoria descriptiva, 2'-desoxiadenosina puede denominarse A<sup>p</sup>; el nucleótido 2'-desoxiguanosina puede denominarse G<sup>p</sup>; el nucleótido 2'-desoxicitidina puede denominarse C<sup>p</sup>; el nucleótido 2'-desoxi-5-metilcitidina puede denominarse 5meC<sup>p</sup>; un nucleótido de timidina puede denominarse T<sup>p</sup>; un nucleótido de 2'-desoxiuridina puede denominarse U<sup>p</sup>; un nucleótido de adenosina puede denominarse A<sup>rp</sup>; un nucleótido de guanosina puede denominarse G<sup>rp</sup>; un nucleótido de citidina puede denominarse C<sup>rp</sup>; un nucleótido de 5-metilcitidina puede denominarse 5meC<sup>rp</sup>; y un nucleótido de uracilo puede denominarse U<sup>rp</sup>.

En la presente memoria descriptiva, cuando hay formas de éster de fosforotioato en lugar de formas de fosfoéster de un nucleótido, un homólogo de A<sup>p</sup> puede denominarse A<sup>s</sup>; un homólogo de G<sup>p</sup> puede denominarse G<sup>s</sup>; un homólogo de C<sup>p</sup> puede denominarse C<sup>s</sup>; un homólogo de 5meC<sup>p</sup> puede denominarse 5meC<sup>s</sup>; un homólogo de T<sup>p</sup> puede denominarse T<sup>s</sup>; un homólogo de U<sup>p</sup> puede denominarse U<sup>s</sup>; un homólogo de A<sup>rp</sup> puede denominarse A<sup>rs</sup>; un homólogo de G<sup>rp</sup> puede denominarse G<sup>rs</sup>; un homólogo de C<sup>rp</sup> puede denominarse C<sup>rs</sup>; un homólogo de 5meC<sup>rp</sup> puede denominarse SmeC<sup>rs</sup>; un homólogo de U<sup>rp</sup> puede denominarse U<sup>rs</sup>.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "nucleósido con azúcar modificado" se refiere a un nucleósido cuyo resto de azúcar se ha modificado.

En particular, como ejemplos de modificación 2'-O-metilo, un homólogo de A<sup>t</sup> puede denominarse A<sup>m1t</sup>; un homólogo de G<sup>t</sup> puede denominarse G<sup>m1t</sup>; un homólogo de C<sup>t</sup> puede denominarse C<sup>m1t</sup>; un homólogo de 5meC<sup>t</sup> puede denominarse 5meC<sup>m1t</sup>; un homólogo de U<sup>t</sup> puede denominarse U<sup>m1t</sup>; un homólogo de A<sup>rp</sup> puede denominarse A<sup>m1p</sup>; un homólogo de G<sup>rp</sup> puede denominarse G<sup>m1p</sup>; un homólogo de C<sup>rp</sup> puede denominarse C<sup>m1p</sup>; un homólogo de 5meC<sup>rp</sup> puede denominarse 5meC<sup>m1p</sup>; un homólogo de U<sup>rp</sup> puede denominarse U<sup>m1p</sup>; un homólogo de A<sup>rs</sup> puede denominarse A<sup>m1s</sup>; un homólogo de G<sup>rs</sup> puede denominarse G<sup>m1s</sup>; un homólogo de C<sup>rs</sup> puede denominarse C<sup>m1s</sup>; un homólogo de 5meC<sup>s</sup> puede denominarse 5meC<sup>m1s</sup>; y un homólogo de U<sup>rs</sup> puede denominarse U<sup>m1s</sup>.

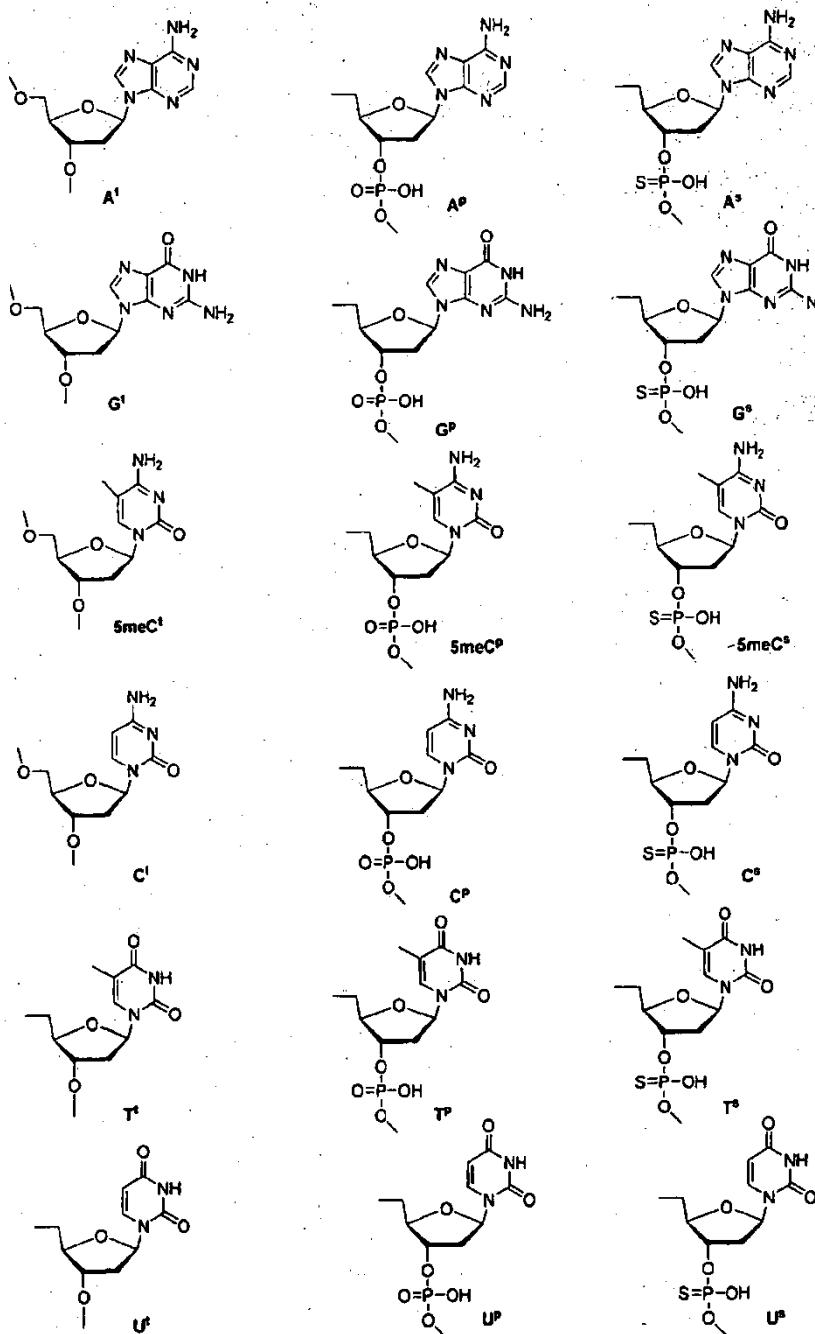
En la presente memoria descriptiva, la Unidad nucleotídica de 2'-O,4'-C-etileno y la "unidad ENA" se refieren a los nucleósidos y nucleótidos que tienen un ENA y también se refieren a los nucleósidos y nucleótidos que tienen una unidad de ENA: un homólogo de A<sup>t</sup> puede denominarse A<sup>2t</sup>; un homólogo de A<sup>p</sup> puede denominarse A<sup>2p</sup>; un homólogo de A<sup>s</sup> puede denominarse A<sup>2s</sup>; un homólogo de G<sup>t</sup> puede denominarse G<sup>2t</sup>; un homólogo de G<sup>p</sup> puede denominarse G<sup>2p</sup>; un homólogo de G<sup>s</sup> puede denominarse G<sup>2s</sup>; un homólogo de 5meC<sup>t</sup> puede denominarse C<sup>2t</sup>; un homólogo de 5meC<sup>p</sup> puede denominarse C<sup>2p</sup>; un homólogo de 5meC<sup>s</sup> puede denominarse C<sup>2s</sup>; un homólogo de T<sup>t</sup> puede denominarse T<sup>2t</sup>; un homólogo de T<sup>p</sup> puede denominarse T<sup>2p</sup>; y un homólogo de T<sup>s</sup> puede denominarse T<sup>2s</sup>.

En la presente memoria descriptiva, la Unidad nucleotídica de 2'-O,4'-C-metileno y la "unidad 2',4'-BNA/LNA" se refieren a los nucleósidos y nucleótidos que tienen un 2',4'-BNA/LNA y también se refieren a los nucleósidos y nucleótidos que tienen una unidad de 2',4'-BNA/LNA: un homólogo de A<sup>t</sup> puede denominarse A<sup>1t</sup>; un homólogo de A<sup>p</sup> puede denominarse A<sup>1p</sup>; un homólogo de A<sup>s</sup> puede denominarse A<sup>1s</sup>; un homólogo de G<sup>t</sup> puede denominarse

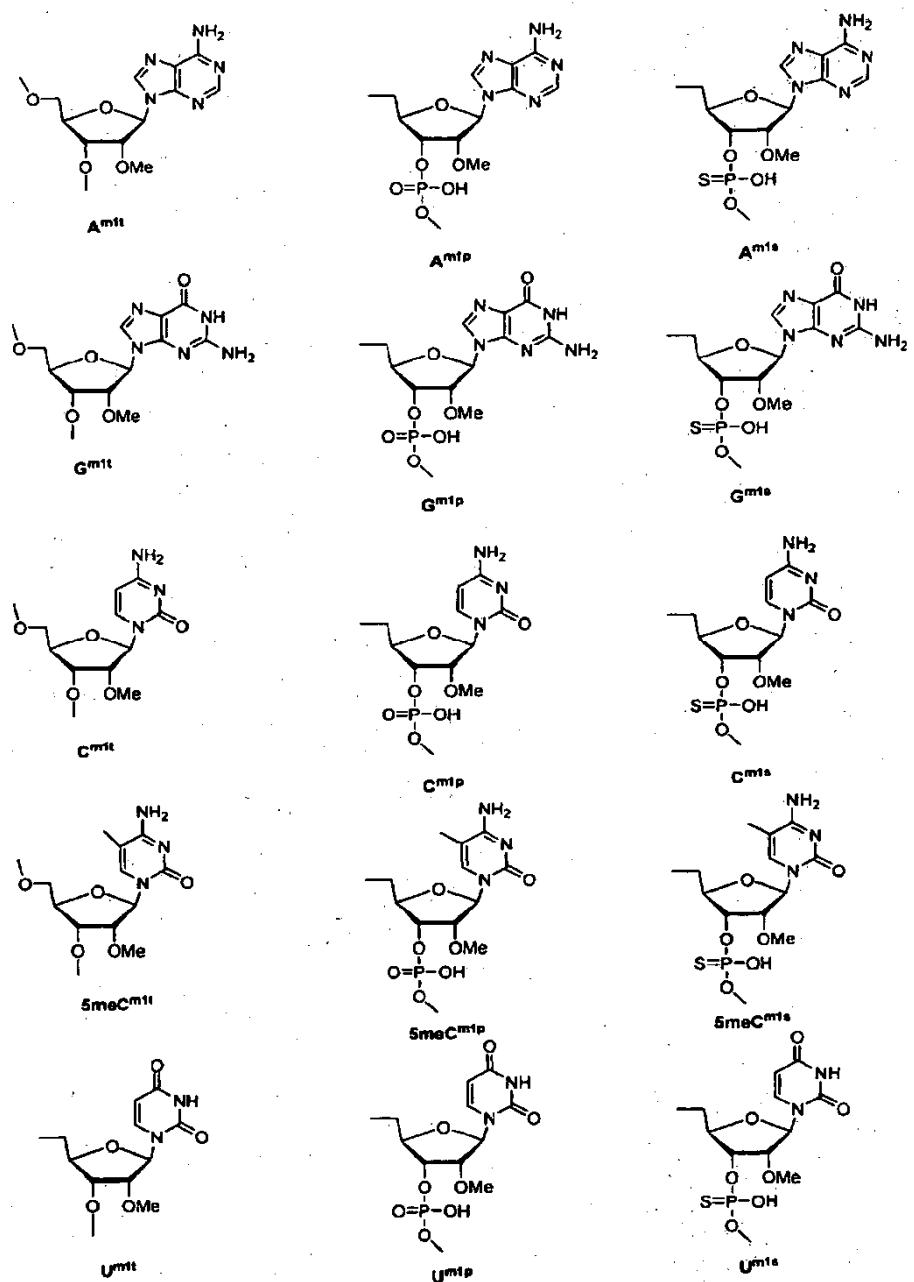
$G^{1t}$ ; un homólogo de  $G^p$  puede denominarse  $G^{e1p}$ ; un homólogo de  $G^s$  puede denominarse  $G^{e1s}$ ; un homólogo de  $5meC^t$  puede denominarse  $C^{1t}$ ; un homólogo de  $5meC^p$  puede denominarse  $C^{e1p}$ ; un homólogo de  $5meC^s$  puede denominarse  $C^{e1s}$ ; un homólogo de  $T^t$  puede denominarse  $T^{1t}$ ; un homólogo de  $T^p$  puede denominarse  $T^{e1p}$ ; y un homólogo de  $T^s$  puede denominarse  $T^{e1s}$ .

- 5 En lo sucesivo en el presente documento, se mostrará la fórmula estructura de cada nucleótido.

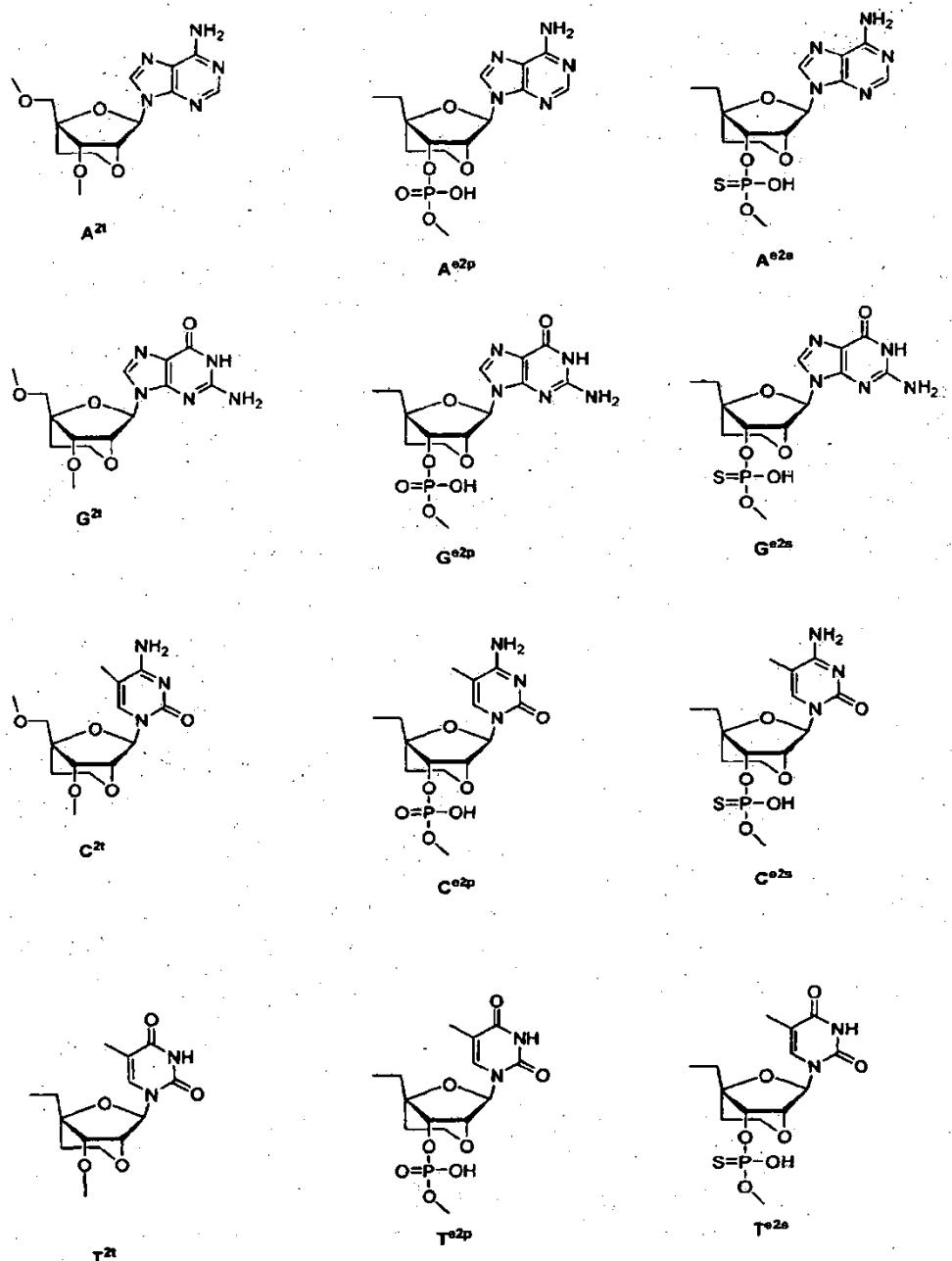
[Fórmula 1]



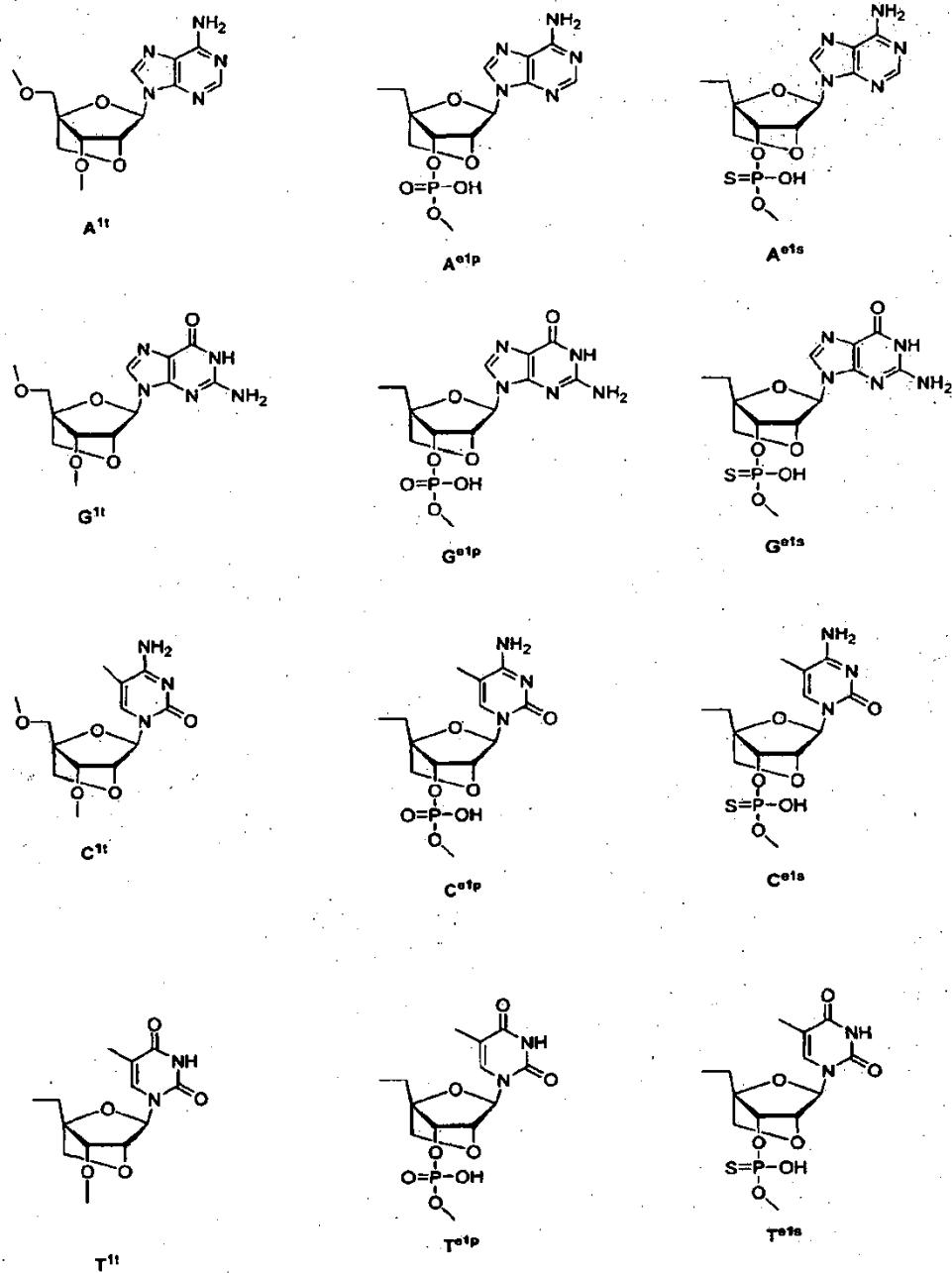
[Fórmula 2]



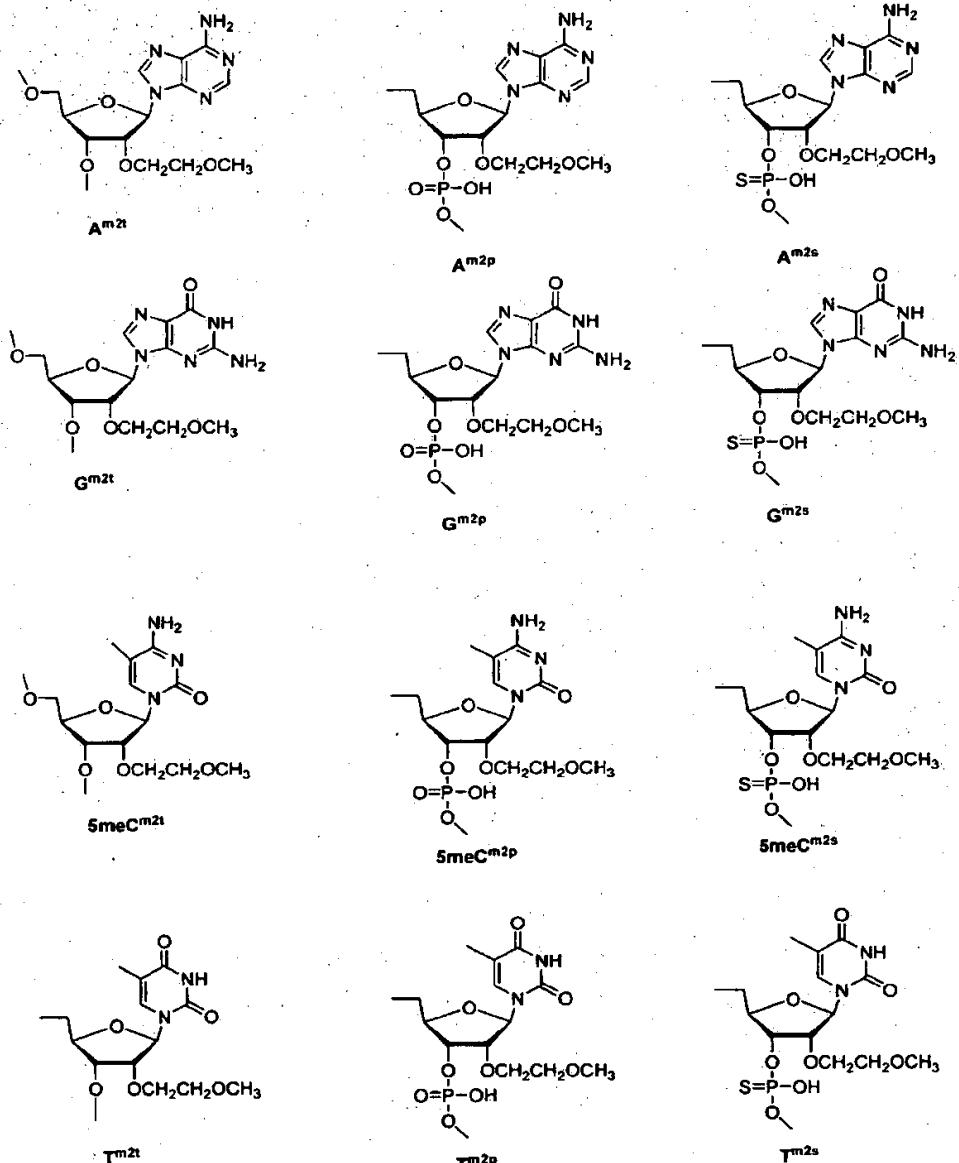
[Fórmula 3]



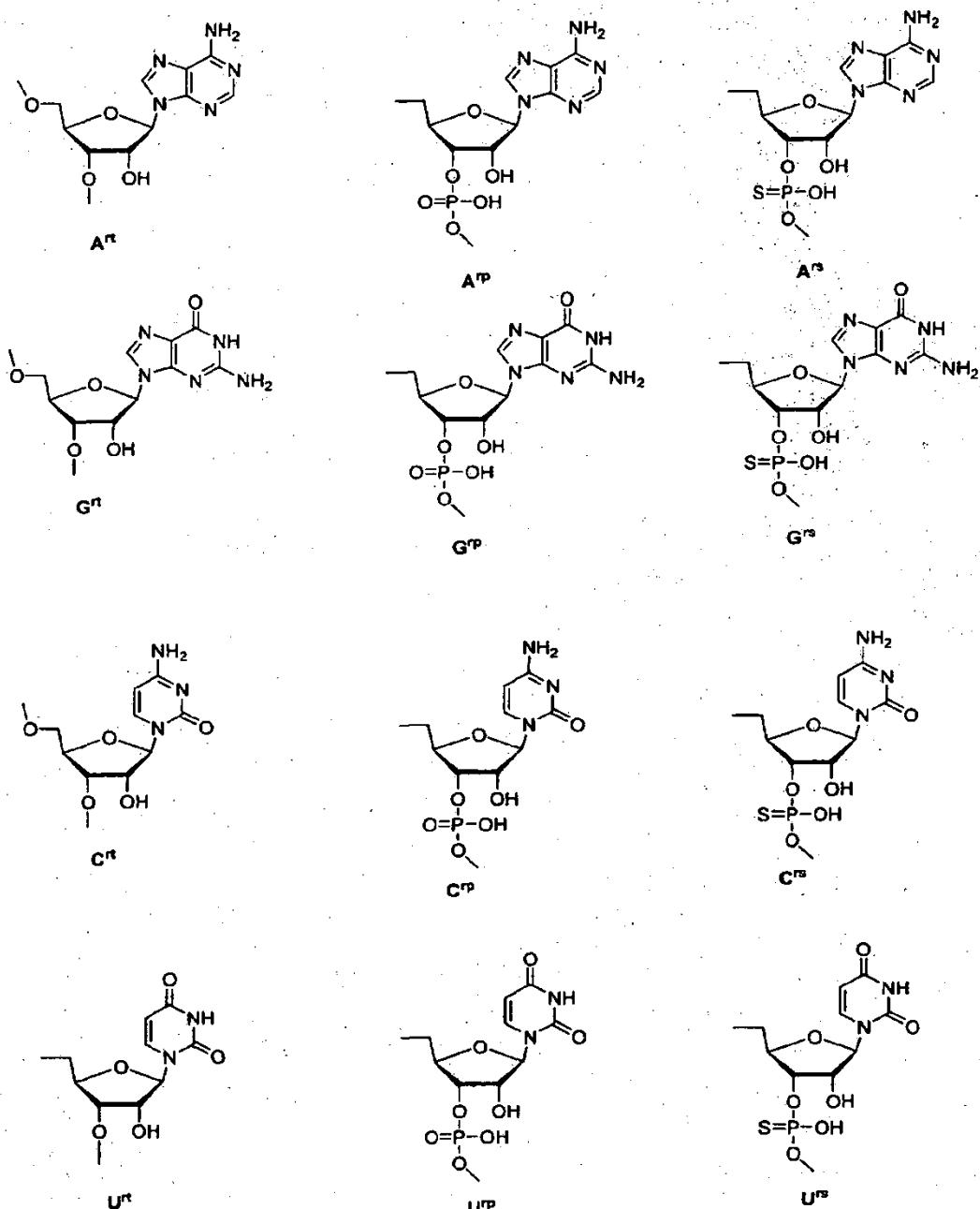
[Fórmula 4]



[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



En la presente memoria descriptiva, la expresión "nucleótidos complementarios" se refiere a los nucleótidos cuyos restos de base son complementarios entre sí y se refiere específicamente a los nucleótidos complementarios entre sí por medio de adenina y timina, guanina y citosina, guanina y 5-metilcitosina, y adenina y uracilo como restos de bases.

5

En la presente memoria descriptiva, la "secuencia de nucleótidos complementarios" incluye una secuencia de nucleótidos que consiste en nucleótidos, todos los cuales son complementarios a una secuencia de nucleótidos diana, y también incluye una secuencia de nucleótidos que forman pares de bases con un oligonucleótido y / o polinucleótido diana, aunque con uno o más nucleótidos que no son complementarios.

10 En la presente memoria descriptiva, el "polinucleótido bicatenario" es un polinucleótido que sume un dúplex mediante pares de bases Watson-Crick formados entre nucleótidos complementarios, aunque no todos los nucleótidos en el polinucleótido pueden formar pares de bases de Watson-Crick.

15 En la presente memoria descriptiva del polinucleótido bicatenario, una cadena que comprende una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana se denomina cadena pasajero o cadena sentido, mientras que una cadena que comprende una secuencia de nucleótidos complementaria al gen diana se denomina cadena guía o cadena antisentido.

5 En la presente memoria descriptiva, la expresión "que tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana" se refiere a que tiene una secuencia idéntica a al menos una secuencia de nucleótidos parcial del gen diana. Incluye una secuencia completamente idéntica y también incluye una secuencia substancialmente idéntica siempre que el polinucleótido bicatenario resultante tenga un efecto de ARN de interferencia. Además, cuando se sabe que el gen diana tiene SNP o similares, una secuencia que tiene estas variaciones también se incluye como una secuencia de nucleótidos idéntica.

10 Un polinucleótido que tiene una secuencia idéntica o sustancialmente idéntica a al menos una secuencia de nucleótidos parcial del gen diana es un polinucleótido que tiene una secuencia idéntica o sustancialmente idéntica a cualquier secuencia de 18 nucleótidos o más en la secuencia de nucleótidos del gen diana. En este contexto, la "secuencia sustancialmente idéntica" se refiere a una secuencia que tiene 70 % o más, preferentemente 80 % o más, más preferentemente 90 % o más de homología, con la secuencia de nucleótidos del gen diana. La homología de la secuencia de nucleótidos se puede calcular utilizando el software de análisis de genes conocido en la técnica, tal como BLAST (marca registrada).

15 En el punto <223> para cada secuencia en el listado de secuencias adjunto a la presente memoria descriptiva, "cm" representa 2'-O-metilcitidina; "um" representa 2'-O-metiluridina; y "gm" representa 2'-O-metilguanosina.

## 2. Polinucleótido bicatenario

20 La longitud de la cadena del polinucleótido bicatenario divulgado en el presente documento puede ser cualquier longitud desde 18 nucleótidos a la longitud completa del marco de lectura abierto (ORF) del gen diana, siempre que tenga un efecto de ARN de interferencia. La cadena sentido tiene una longitud de la cadena de, preferentemente, 18 a 21 nucleótidos, más preferentemente de 18 o 19 nucleótidos. La cadena antisentido tiene una longitud de la cadena de, preferentemente, 19 a 21 nucleótidos, más preferentemente de 21 nucleótidos. El polinucleótido de doble cadena no tiene que ser un dúplex en su conjunto e incluye aquellos que sobresalen parcialmente en los extremos 5' y / o 3'. El extremo que sobresale tiene de 1 a 5 nucleótidos, preferentemente de 1 a 3 nucleótidos, más preferentemente 2 nucleótidos. Además, los ejemplos más preferentes del mismo incluyen los que tienen una estructura en la que el extremo 3' –del polinucleótido que es la cadena antisentido sobresale en 2 nucleótidos (estructura de saliente)).

### 2-1.

30 Un ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena sentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (I) y una cadena antisentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (II);

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (I)}$$

y

$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_r - Y - U_n - 3' \text{ (II) ,}$$

35 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN, y  $X$  e  $Y$  representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

40 (b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $q$  representa cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_q$  y  $X$  es 17 o 18,  $r$  representa cualquier número entero de 3 o 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_r$  y  $Y$  es 17 o 18,  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5 y  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1;

(c)  $X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

45 (d)  $X - (\alpha - \beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha - \beta) - Y$  en la fórmula (II) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

En este contexto,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $m$  y  $n$  son números que representan el número de nucleótidos. Por ejemplo,  $(\alpha - \beta)_2$  significa  $(\alpha - \beta) - (\alpha - \beta)$ . Esto significa que cuando  $p$  en  $\alpha_p$  es 0,

este nucleótido está ausente,  $\alpha_p$  representa  $\alpha$  cuando  $p$  es 1 y representa  $\alpha - \alpha$  cuando  $p$  es 2.

### 50 2-2.

Un ejemplo del polinucleótido bicatenario representado por las fórmulas (I) y (II) puede incluir un polinucleótido

bicatenario en el que tanto q como r son 9 y el número de nucleótidos en X e Y es 0.

2-3.

Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena con sentido, que es un polinucleótido en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I):

5 q es 3, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_5$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_5$ ; q es 4, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ , y  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ ; o q es 5, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$  (en el que y representa un ARN), y una cadena antisentido que es un polinucleótido en el que el polinucleótido representado por la fórmula (II): r es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\gamma-\beta)_5-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_6$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)_3$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_4$ ,  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_5$ ,  $(\gamma-\beta)_5-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_3-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_4-\alpha$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_3-\alpha$ ,  $\beta_2-(\alpha-\beta)_4-\alpha$  y  $(\alpha-\beta)_5-\alpha$ ; r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_6-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\beta_4-(\alpha-\beta)_3$ ,  $\beta_2-(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)_4-\alpha$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_3-\alpha$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_3-\alpha$  y  $(\alpha-\beta)_4-\alpha$ ; o r es 5 e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_6-(\alpha-\beta)$ ,  $\beta_4-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\beta_2-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_1-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $\alpha_7$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_2-\alpha$  y  $(\alpha-\beta)_3-\alpha$  (en el que y representa un ARN).

2-4.

25 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena sentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (I) y una cadena antisentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (III);

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (I)}$$

y

$$5' - \delta_s - (\beta - \alpha)_r - Y - U_n - 3' \text{ (III) ,}$$

30 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN, y X e Y representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

35 (b) p representa un número entero de 0 o 1, m es 0 cuando p es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando p es 1, q cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha-\beta)_q$  y X es 17 o 18, s representa un número entero de 0 o 1, n representa cualquier número entero de 0 a 5, r representa cualquier número entero de 3 a 9 y el número total de nucleótidos en  $(\alpha-\beta)_r$  y Y es 17 o 18;

(c)  $X-(\alpha-\beta)_q-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

40 (d)  $X-(\alpha-\beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha-\beta)_r-Y$  en la fórmula (III) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

2-5.

Un ejemplo del bicatenario representado por las fórmulas (I) y (III) puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que tanto q como r son 9 y el número de nucleótidos en X e Y es 0.

45 2-6.

Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena con sentido, que es un polinucleótido en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I):

50 q es 3, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_5$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_5$ ; q es 4, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_4$ ,

5  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ , y  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ ; o q es 5, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$  (en el que y representa un ARN), y una cadena antisentido que es un polinucleótido en el que el polinucleótido representado por la fórmula (III): r es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_6$ ,  $(\beta-\gamma)_5-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\alpha)_6$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_5-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_5-\beta$ ; r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\alpha)_5$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_4-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$ , y  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ; o r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_3-\beta$  (en el que y representa un ARN).

2-7.

15 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena sentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (IV) y una cadena antisentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (VI):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_9 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (IV)}$$

y

$$20 \quad 5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_9 - U_n - 3' \text{ (V),}$$

(a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN, U representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;

25 (b) p representa un número entero de 0 o 1, m es 0 cuando p es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando p es 1, s representa un número entero de 0 o 1, n representa cualquier número entero de 0 a 5;

(c)  $(\alpha-\beta)_9-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (IV) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d)  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (IV) y  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (V) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

2-8.

30 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario que consiste en una cadena sentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (VI) y una cadena antisentido que consiste en un polinucleótido representado por la siguiente fórmula (VII):

$$5' - \beta - (\alpha - \beta)_8 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (VI)}$$

y

$$35 \quad 5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_8 - (\alpha - \beta) - U_n - 3' \text{ (VII),}$$

(a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN, y U representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;

40 (b) p representa un número entero de 0 o 1, n representa de forma idéntica o diferente cualquier número entero de 0 a 5, y m es 0 cuando p es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando p es 1;

(c)  $\beta-(\alpha-\beta)_8-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (VI) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d)  $(\alpha-\beta)_8$  en la fórmula (VI) y  $(\alpha-\beta)_8$  en la fórmula (VII) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

45 2-9.

Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario representado por las fórmulas (VIII) y (IX) siguientes

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \alpha_m - 3' \text{ (VIII)}$$

y

$$5' - \beta - (\alpha - \beta)_r - Y - \alpha_n - 3' \text{ (IX) ,}$$

- (a)  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN, y  $X$  e  $Y$  representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;
- 5 (b)  $q$  representa cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha-\beta)_q$  y  $X$  es 18,  $r$  representa cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha-\beta)_r$  e  $Y$  es 18, y  $n$  y  $m$  representan de forma idéntica o diferente un número entero de 0 a 5;
- (c)  $X-(\alpha-\beta)_q-\alpha$  en el polinucleótido representado por la fórmula (VIII) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y
- 10 (d)  $X-(\alpha-\beta)_q-\alpha$  en la fórmula (VIII) y  $\beta-(\alpha-\beta)-Y$  en la fórmula (IX) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

En los polinucleótidos representados por las fórmulas (VIII) y (IX), los números representados por  $n$  y  $m$  son preferentemente 2.

Además, los ejemplos de nucleótidos como  $\alpha$  preferente en  $\alpha_m$  y  $\alpha_n$  pueden incluir timidina para todos ellos.

- 15 Un ejemplo del bicatenario representado por las fórmulas (VIII) y (IX) puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que tanto  $q$  como  $r$  son 9 y el número de nucleótidos en  $X$  e  $Y$  es 0.
- Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que en la fórmula (VIII),  $q$  es 3, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$  y  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 20 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo en el que en la fórmula (IX),  $r$  es 3, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\gamma-\beta)_5-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_5$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)_3$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_4$  y  $\alpha_2-(\alpha-P)_5$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 25 Un ejemplo adicional del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que la fórmula (VIII),  $q$  es 3, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$  y  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$ ; y en la fórmula (IX),  $r$  es 3, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\gamma-\beta)_5-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_5$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)_3$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_4$  y  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_5$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 30 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que en la fórmula (VIII),  $q$  es 4, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ , y  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 35 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que en la fórmula (IX),  $r$  es 4, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_4$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_3$  y  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_4$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 40 Un ejemplo adicional del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que la fórmula (VIII),  $q$  es 4, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$  y  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ; y en la fórmula (IX),  $r$  es 4, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\gamma-\beta)_4-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_6-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\beta_4-(\alpha-\beta)_3$  y  $\beta_2-(\alpha-\beta)_4$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 45 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que en la fórmula (VIII),  $q$  es 5, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$  y  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

- 50 Otro ejemplo del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que en la fórmula (IX),  $r$  es 5, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\alpha-\beta)$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)_2$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_3$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_2$  y  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_3$  en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

Un ejemplo adicional del polinucleótido bicatenario puede incluir un polinucleótido bicatenario en el que la fórmula

(VIII), q es 5, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $\gamma$ - $\beta$ ), ( $\alpha$ - $\beta$ )-( $\gamma$ - $\beta$ )<sub>3</sub>, ( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>2</sub>-( $\gamma$ - $\beta$ )<sub>2</sub>, ( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>3</sub>-( $\gamma$ - $\beta$ ), ( $\alpha$ - $\beta$ )- $\beta$ <sub>6</sub>, ( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>2</sub>- $\beta$ <sub>4</sub> y ( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>3</sub>- $\beta$ <sub>2</sub>; y en la fórmula (IX), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en ( $\gamma$ - $\beta$ )<sub>4</sub>, ( $\gamma$ - $\beta$ )<sub>3</sub>-( $\alpha$ - $\beta$ ), ( $\gamma$ - $\beta$ )<sub>2</sub>-( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>2</sub>, ( $\gamma$ - $\beta$ )-( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>3</sub>,  $\beta$ <sub>6</sub>-( $\alpha$ - $\beta$ ),  $\beta$ <sub>4</sub>-( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>2</sub> y  $\beta$ <sub>2</sub>-( $\alpha$ - $\beta$ )<sub>3</sub> en el que  $\alpha$  representa un ADN,  $\beta$  representa un 2'-OMeARN y  $\gamma$  representa un ARN.

5 El nucleótido con un azúcar modificado abarca todo tipo de modificaciones de azúcar conocidos en el campo técnico al que pertenece la presente invención. El nucleótido con un azúcar modificado puede retener cada sitio de base heterocíclica y enlace internucleosídico y además incluye nucleótidos con un azúcar modificado diferente de las modificaciones de azúcar descritas anteriormente. El grupo de nucleótidos con azúcares modificados incluye nucleótidos 2'-modificados, nucleótidos 4'-tio-modificados, nucleótidos 4'-tio-2' modificados y nucleótidos bicíclicos cada uno con un azúcar modificado.

10 Los nucleótidos 2'-modificados son, por ejemplo, halo, alilo, amino, azida, O-alilo, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>) y O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), en el que R<sub>m</sub> y R<sub>n</sub> son cada uno de forma individual H, un grupo protector amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido. Una modificación en 2' preferente es -F, -OCH<sub>3</sub>, o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, más preferentemente -OCH<sub>3</sub>.

15 Los ejemplos de los nucleósidos 4'-tio-modificados pueden incluir  $\beta$ -D-ribonucleósidos en los que el átomo de oxígeno en 4' se ha sustituido por un átomo de azufre (Hoshika, S. et al. FEBS Lett. 579, p. 3115 – 3118, (2005); Dande, P. et al. J. Med. Chem. 49, p. 1624 – 1634 (2006); y Hoshika, S. et al. ChemBioChem. 8, p. 2133 – 2138, (2007)).

20 Los ejemplos de los nucleósidos 4'-tio-2'-modificados pueden incluir nucleósidos 4'-tio-2'-modificados que conservan 2'-H o 2'-O-metilo (Matsugami, et al. Nucleic Acids Res. 36, 1805 (2008)).

Los ejemplos de los nucleósidos bicíclicos con un azúcar modificado pueden incluir nucleósidos que contienen el segundo anillo formado mediante formación de puentes entre dos átomos del anillo ribosa. Los ejemplos de dichos nucleósidos incluyen: 2',4'-BNA/LNA (ácidos nucleicos unidos por puentes/ácidos nucleicos bloqueados), en los que el átomo de oxígeno en 2' y el átomo de carbono en 4' están unidos por puentes mediante una cadena de metileno (Obika, S. et al. Tetrahedron Lett., 38, p. 8735– (1997).; Obika, S. et al., Tetrahedron Lett., 39, p. 5401– (1998).; A.A.

25 Koshkin, A.A. et al. Tetrahedron, 54, p. 3607 (1998).; y Obika, S. Bioorg. Med. Chem., 9, p. 1001 (2001).); y ENA (ácidos nucleicos unidos por puente de 2'-O,4'-C-etileno) unidos por puentes a través de una cadena de etileno un átomo de carbono más largo que la cadena de metileno del 2',4'-BNA/LNA (Morita, K. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, p. 73(2002).; y Morita, K. et al. Bioorg. Med. Chem., 11, p. 2211 (2003).).

30 Cuando de 1 a 4 restos de 2'-OMeARN arbitrarios de X e Y en el polinucleótido bicatenario están sustituidos por nucleótidos con un azúcar modificado, más preferentes nucleótidos con un azúcar modificado son, de forma idéntica o diferente, homólogos de un ENA o un 2',4'-BNA/LNA de los nucleótidos con el azúcar modificado.

El polinucleótido bicatenario también incluye un polinucleótido bicatenario en el que de 1 a 4 restos de ADN de X e Y en el polinucleótido están sustituidos de forma idéntica o diferente por un ARN, un ENA o un 2',4'-BNA/LNA.

35 El polinucleótido bicatenario también incluye los que comprenden la cadena antisentido representada por las fórmulas (II), (III), (V), (VII) o (IX) que además tienen un extremo fosforilado en 5'.

El polinucleótido bicatenario también incluye los que tienen enlaces fosforotioato en lugar de enlaces fosfoéster. El número de enlaces fosforotioato es, preferentemente, de 0 a 5. Adicionalmente, los enlaces fosforotioato están colocados, preferentemente, en las proximidades de los extremos 5' y 3' de cada polinucleótido.

40 El procedimiento para preparar cada polinucleótido que constituye el polinucleótido bicatenario no está particularmente limitado, y se puede usar un procedimiento de síntesis química conocido, por ejemplo, un procedimiento de fosfotriéster, fosforamida, o H-fosfonato. Por ejemplo, se puede sintetizar utilizando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente y reactivos disponibles comercialmente utilizados en la síntesis de ADN / ARN.

45 El polinucleótido que tiene un extremo fosforilado en 5' también puede sintetizarse mediante un procedimiento de síntesis conocido y se puede sintetizar, por ejemplo, usando Phosphalink (fabricado por Applied Biosystems).

En la síntesis química, los polinucleótidos monocatenarios que tienen complementariedad entre sí se pueden sintetizar por separado y asociarse mediante un procedimiento adecuado para formar un dúplex. Un ejemplo específico del procedimiento de asociación incluye un procedimiento por el cual los polinucleótidos monocatenarios sintetizados se mezclan a una relación molar de, preferentemente, al menos 3: 7, más preferentemente de aproximadamente 4:6, más preferentemente una relación equimolar (5: 5), después se calientan a una temperatura de disociación del dúplex, y después se enfrián gradualmente El polinucleótido bicatenario asociado se purifica, si es necesario, mediante un procedimiento generalmente utilizado y conocido per se en la técnica. Por ejemplo, se puede usar un procedimiento como el procedimiento de purificación, por el que la asociación se confirma usando un gel de agarosa o similar, y los polinucleótidos monocatenarios residuales se eliminan mediante, por ejemplo, degradación con una enzima adecuada.

El polinucleótido bicatenario también incluye: un polinucleótido bicatenario que comprende una Unidad de colesterol, lípido o vitamina E introducida en el mismo (véase, por ejemplo, Lorenz, C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, p. 4975 – 4977 (2004); Soutschek, J., et al. *Nature*, 432, p. 173 – 178, (2004); Wolfrum, C. et al. *Nature Biotech.* 25, p. 1149 – 1157, (2007); Kubo, T. et al. *Oligonucleotides*, 17, p. 1 – 20, (2007); Kubo, T., et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 365, p. 54 – 61, (2008); y Nishina, K., et al., *Mol. Ther.* 16, p. 734 – 740, (2008)); y un polinucleótido

5 bicatenario unido en el extremo con un aptámero, una molécula de ácido nucleico de unión a proteínas.

El polinucleótido bicatenario también incluye un polinucleótido bicatenario unido a un anticuerpo monoclonal (o un sitio de unión adecuado del mismo) o una proteína (o un fragmento oligopeptídico adecuado del mismo) (véase, por ejemplo, Song, et al. *Nature Biotech.* 23, p. 709 – 717 (2005); Xia et al. *Pharm. Res.* 24, p. 2309 – 2316 (2007); y Kumar, et al. *Nature*, 448, p. 39 – 43 (2007)).

Además, el polinucleótido de cadena doble también incluye un complejo cargado positivamente de un polinucleótido de doble cadena suplementado con un polímero catiónico (véase, como ejemplos que hayan logrado con éxito la distribución en órganos y células, Leng et al. *J. Gen. Med.* 7, p. 977 – 986 (2005); Baigude et al. 2, p.237 – 241, *ACS Chem. Biol.* (2007); y Yadava et al. *Oligonucleotide* 17, p. 213 – 222 (2007)).

15 El polinucleótido bicatenario incluye cada o éster farmacéuticamente aceptable del polinucleótido bicatenario, o sales de tales ésteres.

Los ejemplos preferentes de la sal farmacéuticamente aceptable del polinucleótido bicatenario pueden incluir: sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de litio, sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio, y sales de metales tales como una sal de aluminio, una sal de hierro, una sal de cinc, una sal de cobre, una sal de níquel y una sal de cobalto; sales de amina incluidas sales inorgánicas tales como una sal de amonio y sales orgánicas tales como una sal de t-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de éster de alquilo de fenilglicina, una sal de etilendiamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de diciclohexilamina, una sal de N, N'-dibenciletilendiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencil-fenetilamina, una sal de piperazina, una sal de tetrametilamonio, una sal de tris(hidroximetil)aminometano; sales de ácidos inorgánicos tales como un hidrohaluro (por ejemplo, un hidrofluoruro, un hidrocloruro, un hidrobromuro y un hidroyoduro), un nitrato, un perchlorato, un sulfato y un fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como alcanosulfonatos inferiores (por ejemplo, un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, y un etanosulfonato), arilsulfonatos (por ejemplo, un bencenosulfonato y un p-toluenosulfonato), un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un tartrato, un oxalato y un maleato; y sales de aminoácidos tales como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato y un aspartato.

Una composición que comprende el polinucleótido bicatenario se mezcla, encapsula o conjuga con otra molécula, estructura molecular, o mezcla de compuestos, por ejemplo, como un liposoma, una molécula dirigida al receptor, formulación oral, rectal o local o otras formulaciones para ayudar en la captación, distribución, y / o absorción.

35 Cuando el polinucleótido bicatenario se usa como fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad, el polinucleótido o sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede administrar de forma individual o después de mezclar con un excipiente, diluyente o similar farmacológicamente aceptable, como una formulación oral tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes, o como una formulación parenteral tal como inyecciones, 40 supositorios, parches o preparaciones externas.

Estas preparaciones se producen mediante un procedimiento bien conocido usando aditivos tales como excipientes (ejemplos de los mismos pueden incluir excipientes orgánicos, incluyendo: derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón  $\alpha$  y dextrina; derivados de celulosa tal como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano y pululano, y excipientes inorgánicos, incluyendo: derivados de silicato tales como ácido silílico anhídrico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; un fosfato tal como hidrógenofosfato de calcio; un carbonato tal como carbonato de calcio; y un sulfato tal como sulfato de calcio), lubricantes (ejemplos de los mismos pueden incluir: sales metálicas de ácido esteárico, tales como ácido esteárico, estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja y esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; un sulfato tal como sulfato sódico; glicerol; ácido fumárico; benzoato de sodio; leucina DL; un laurilsulfato tal como laurilsulfato sódico y laurilsulfato magnésico; ácidos silílicos tales como ácido silílico anhídrico e hidrato silílico; y los derivados de almidón descritos con anterioridad), aglutinantes (ejemplos de los mismos pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes), disgregantes (ejemplos de los mismos pueden incluir: derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, 45 carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cárlica y , carboximetilcelulosa cárlica con puentes internos; y almidones/celulosas modificados químicamente tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón de sodio y polivinilpirrolidona en puentes), agentes emulsionantes (ejemplos de los mismos pueden incluir: arcilla coloidal tal como bentonita y Veegum; un hidróxido de metal tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos tales como 50 cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos tales como alquil éter de polioxietileno, éster de ácido graso de

polioxietilensorbitán, y éster de ácido graso de sacarosa), estabilizantes (ejemplos de los mismos pueden incluir: ésteres de ácido p-oxibenzoico tales como metilparabén y propilparabén; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol benzílico, y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresoles; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores (ejemplos de los mismos puede incluir edulcorantes, acidulantes y sabores que se usan normalmente), y diluyentes.

5 3. Introducción del polinucleótido bicatenario en células, tejidos o individuos y regulación de la expresión del gen diana

10 Los receptores en los que o a los que se introduce el polinucleótido bicatenario preparado de este modo no están particularmente limitados siempre que el gen diana se pueda transcribir intracelularmente en ARN o traducir en una proteína en ellos. Los receptores significan células, tejidos o individuos.

15 Las células para las que se usa el polinucleótido bicatenario puede ser cualquiera de células de la línea germinal, células somáticas, células totipotenciales, células pluripotenciales, células escindidas, células no escindidas, células parenquimatosas, células epiteliales, células inmortalizadas, células transformadas, células nerviosas e inmunocitos.

20 15 Los tejidos incluyen embriones de 1 célula o células constitutivas, o embriones poliploides, tejidos embrionarios o similares. Además, los ejemplos de las células diferenciadas anteriormente incluyen adipocitos, fibroblastos, miocitos, cardiomiositos, células endoteliales, células nerviosas, células gliales, células sanguíneas, megacariocitos, linfocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, leucocitos, granulocitos, queratinocitos, condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, hepatocitos y células endocrinas o exocrinas. Por ejemplo, células CHO-K1 (banco de células RIKEN), células S2 de *Drosophila* (Schneider, 1. et al., J. Embryol. Exp. Morph., 27, p. 353 – 365 (1972)), células HeLa humanas (ATCC: CCL-2), y células HEK293 humanas (ATCC: CRL-1573) se usan preferentemente como tales células.

25 Adicionalmente, los ejemplos específicos de los individuos utilizados como receptores del bicatenario incluyen plantas, animales, protozoos, virus, bacterias, y los que pertenecen a los Eumicetos. Las plantas pueden ser monocotiledóneas, dicotiledóneas o gimnospermas. Los animales pueden ser vertebrados o invertebrados. Los vertebrados son, preferentemente, mamíferos, incluyendo ratones, ratas, monos, perros y seres humanos.

30 30 Cuando los receptores son células o tejidos, se usa un procedimiento de fosfato de calcio, electroporación, un procedimiento de lipofección, infección viral, de inmersión en una solución de polinucleótidos bicatenarios, o transformación, o similar como un procedimiento para introducir el polinucleótido bicatenario en los receptores. Por otra parte, el polinucleótido bicatenario puede ser para su uso en un procedimiento para la introducción en embriones por medio de microinyección, electroporación e infección viral. Cuando los destinatarios son plantas, se utiliza un procedimiento que implica inyección o perfusión en las cavidades o células intersticiales o similares de las plantas o pulverizar sobre las mismas. Por otra parte, para individuos animales, el polinucleótido bicatenario puede ser para su uso en un procedimiento que implica la introducción sistémica a través, por ejemplo, oral, administración oral, hipodérmica, intramuscular, intravenosa, parenteral, transvaginal, rectal, nasal, ocular, o transmucosa, o electroporación, infección viral, o similares. También se puede usar un procedimiento por el cual el polinucleótido bicatenario se mezcla directamente con una dieta para los organismos para introducción oral.

35 35 Además de estos enfoques, se puede usar un sistema de dispersión coloidal para introducir el polinucleótido bicatenario en los pacientes.

40 40 Se espera que el sistema de dispersión coloidal tenga el efecto de aumentar la estabilidad *in vivo* del compuesto o el efecto de transportar de manera eficiente el compuesto de órganos tejidos o células concretos.

45 45 El sistema de dispersión coloidal utilizado no está limitado, siempre y cuando normalmente sea aplicable. Los ejemplos de los mismos pueden incluir complejos poliméricos, nanocápsulas, microesferas, perlas, y agentes emulsionantes de agua en aceite, micelas, micelas mixtas y sistemas de dispersión basados en lípidos, incluyendo liposomas. Preferentemente, el sistema de dispersión coloidal es una pluralidad de liposomas o vesículas de membrana artificial que tienen el efecto de transportar con eficiencia el compuesto a órganos, tejidos o células concretos Mannino et al., Biotechniques, 1988, 6, p. 682–; Blume y Cevc, Biochem. et Biophys. Acta, 1990, 1029, p. 91–; Lappalainen et al., Antiviral Res., 1994, 23, p. 119–; y Chonn y Cullis, Current Op. Biotech., 1995, 6, p. 698–).

50 50 Los liposomas unilamelares con un intervalo de tamaño de 0,2 a 0,4  $\mu\text{m}$  pueden encapsular una cantidad considerable de un tampón acuoso que contiene macromoléculas y los contenidos están encapsulados en esta membrana interna acuosa y se transportan en una forma biológicamente activa a las células cerebrales (Fraley et al., Trends Biochem. Sci., 1981, 6, p. 77–).

55 55 La composición del liposoma normalmente es un complejo de lípidos, en particular fosfolípidos, específicamente fosfolípidos que tienen una temperatura de transición de fase elevada, con uno o más esteroides, en particular colesterolos.

55 Ejemplos del lípido útiles en la producción de liposomas incluyen compuestos de fosfatidilo, tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingolípidos, fosfatidiletanolamina, cerebrósidos y gangliósidos.

El diacilfosfatidilglicerol es particularmente útil, en el que el resto lipídico contiene de 14 a 18 átomos de carbono y está saturado (desprovisto de cualquier doble enlace interno en la cadena de 14 a 18 átomos de carbono) y, en particular, contiene de 16 a 18 átomos de carbono.

Los fosfolípidos típicos abarcan fosfatidilcolina, dipalmitoil fosfatidilcolina y diestearoil fosfatidilcolina.

5 La orientación mediante el sistema de dispersión coloidal que incluye liposomas puede ser pasiva o activa.

Dicha orientación pasiva se consigue mediante el uso de la tendencia fundamental de liposomas que se van a distribuir a las células reticuloendoteliales en los órganos que contienen sinusoides.

10 Por otro lado, los ejemplos de la orientación activa pueden incluir abordajes de modificación con liposomas que implican la unión a ligandos concretos tal como proteína de la cubierta viral (Morishita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 1993, 90, p. 8474-), anticuerpos monoclonales (o los sitios de unión adecuados de los mismos), azúcares, 15 glicolípidos o proteínas (o fragmentos oligopeptídicos adecuados de las mismas) a liposomas o cambiar la composición del liposoma para ligar la distribución a órganos y tipos celulares distintos a los sitios de localización de origen natural.

La superficie del sistema de dispersión coloidal puede modificarse de varias maneras para los fines de orientación.

15 15 En el sistema de administración liposomal dirigido, se puede incorporar un grupo de lípidos en la bicapa lipídica del liposoma para mantener los ligandos diana a través de una estrecha asociación con la bicapa lipídica.

Se pueden usar varios grupos de unión para unir la cadena lipídico a los ligandos diana.

20 20 Los ligandos diana de unión a determinadas moléculas de superficie celular que se encuentran predominantemente sobre las células deseadas para recibir la liberación del polinucleótido bicatenario puede ser, por ejemplo, (1) hormonas, factores de crecimiento, o fragmentos oligopeptídicos ademas de los mismos, unión a receptores de celulares concretos que se expresan predominantemente en las células deseadas para recibir la liberación, o (2) anticuerpos policlonales o monoclonales o fragmentos adecuadas de los mismos (por ejemplo, Fab o F(ab')2) que se unen específicamente a epitomas antigenicos que se encuentran predominantemente en las células diana.

Asimismo, se pueden mezclar con el liposoma único dos o más agentes bioactivos y se pueden administrar.

25 25 También puede añadirse al sistema de dispersión coloidal un medicamento para aumentar la estabilidad intracelular de los contenidos y / o la orientación.

30 30 La cantidad del polinucleótido bicatenario o la sal farmacológicamente aceptable del mismo usada difiere en función de los síntomas, las edades etc. Preferentemente, a un adulto se administra 1 mg (preferentemente, 30 mg) como el límite inferior a 2.000 mg (preferentemente, 1.500 mg) como el límite superior del polinucleótido o la sal por dosis para administración oral o 0,5 mg (preferentemente, 5 mg) como el límite inferior a 500 mg (preferentemente, 250 mg) o el límite superior del polinucleótido o la sal por dosis para administración intravenosa, de una a seis veces al día de acuerdo con los síntomas.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración local incluyen parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, trociscos, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos.

### 35 Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención más específicamente con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de referencia y Ejemplos de ensayo. No obstante, la presente invención no está limitada a ellos. En los ejemplos siguientes se realizaron procedimientos de ingeniería genética mediante los procedimientos descritos en "Molecular Cloning" [Sambrook, J., Fritsch, E.F. y Maniatis, T., publicado en 1989 por Cold Spring. 40 Harbor Laboratory Press] o conforme a las instrucciones de los reactivos o kits disponibles comercialmente usados, a menos que se especifique lo contrario.

#### Ejemplo 1

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 1 del listado de secuencias) (CT-095)

45 45 CT-095 se sintetizó de acuerdo con un programa de síntesis de ARN en la escala de 0,2 µmol usando un sintetizador de ácido nucleico automático (fabricado por Perkin Elmer Inc., sintetizador de ADN/ARN ABI modelo 394). En cada ciclo de síntesis se usaron disolventes, reactivos y fosforoamiditas a las mismas concentraciones que en la síntesis de oligodesoxinucleótidos naturales.

50 50 Cuando se usaron fosforoamiditas de desoxinucleósidos, 5'-O-dimetoxitritil-6-N-benzoil-2'-desoxiadenosina-3'-O-(2-cianoethyl-N,N-diisopropil)fosforoamiditas, 5'-O-dimetoxitritil-2-N-isobutiril-2'-desoxiguanosina-3'-O-(2-cianoethyl-N,N-diisopropil)fosforoamiditas, 5'-O-dimetoxitritil-4-N-benzoil-2'-desoxicitidina-3'-O-(2-cianoethyl-N,N-

diisopropil)fosforamiditas y 5'-O-dimetoxitritiltimidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamiditas se adquirieron en Prolico y se ajustaron adecuadamente para su uso.

Cuando se usaron fosforamiditas de 2'-O-metil nucleósidos, 5'-O-dimetoxitritil-6-N-benzoil-2'-O-metiladenosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamiditas, 5'-O-dimetoxitritil-2-N-isobutiril-2'-O-metilquanosinl-3'-O-(2-

5 cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamiditas, 5'-O-dimetoxitritil-4-N-acetil-2'-O-metilciticidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamiditas y 5'-O-dimetoxitritil-2'-O-metiluridina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamiditas se adquirieron en Glen Research Corp. Y se ajustaron adecuadamente para su uso.

Cuando se usaron fosforamiditas de ribonucleósidos, 5'-O-dimetoxitritil-6-N-benzoil-2'-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas, 5'-O-dimetoxitritil-2-N-

10 dimetilformamidina-2'-O-(terc-butildimetilsilil)guanosina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas" 5'-O-dimetoxitritil-4-N-acetil-2'-O-(terc-butildimetilsilil)citidina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas y 5'-O-dimetoxitritil-2'-O-(terc-butildimetilsilil)uridina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas se adquirieron en Prolico y se ajustaron adecuadamente para su uso.

Cuando se usaron fosforoamiditas de 2'-O,4'-C-etileno nucleósidos, los compuestos del ejemplo 14 (5'-O-dimetoxitritil-2'-O,4'-C-etileno-6-N-benzoiladenosina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas), el ejemplo 27 (5'-O-dimetoxitritil-2'-O,4'-C-etileno-2-N-isobutirilguanosina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas), el ejemplo 22 (5'-O-dimetoxitritil-2'-O,4'-C-etileno-4-N-benzoil-5-metilciticidina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas) y el ejemplo 9 (5'-O-dimetoxitritil-2'-O,4'-C-etileno-5-metiluridina-3'-O-(2-cianoetil N,N-diisopropil)fosforamiditas) de la patente japonesa nº. 3420984 se prepararon adecuadamente para su uso.

20 Las fosforoamiditas se suministraron adecuadamente al sintetizador automático de ácidos nucleicos para sintetizar un polinucleótido que tiene la secuencia deseada. Se usaron 0,5 µmol de CPG (vidrio de poro controlado; fabricado por Applied Biosystems o Glen Research Corp.) unido con los nucleósidos deseados como portador de fase sólida para sintetizar el polinucleótido del título.

25 El análogo polinucleotídico protegido que tiene la secuencia de interés se trató con 2 ml de una solución de agua de amoniaco:etanol (3:1 v/v) a 55 °C durante 16 horas para escindir el oligómero del soporte y eliminar el grupo de cianoetilo que actúa como grupo protector para el grupo fosfato y el grupo protector en la base del ácido nucleico. El CPG se eliminó mediante filtración. Después de lavar con etanol, el filtrado y el lavado se combinaron y el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo se añadieron 0,3 ml de trihidrofluoruro de trietilamina y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 19 horas. A ello se añadieron 60 µl de H<sub>2</sub>O y 3 ml de n-butanol y la mezcla se dejó a 30 -20 °C durante 1 hora. Después, los precipitados se recogieron mediante centrifugación. Los precipitados obtenidos se disolvieron en 200 µl de H<sub>2</sub>O y se purificaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 20 % que contiene urea 7 M (1x TBE, 600 V, 4 horas). Después de la electroforesis, las bandas se visualizaron usando una lámpara UV y las bandas de interés se escindieron usando un cuchillo. A ello se añadió 1 ml de una solución que contiene NaCl 0,2M y EDTA 10 mM (pH 7,2) y la mezcla se dejó durante la noche para eluir el polinucleótido de la lámina de gel. El oligonucleótido se precipitó mediante la adición de etanol y se recogió mediante centrifugación. El peso molecular del presente polinucleótido se identificó mediante espectrometría de masas ESI con iones negativos (valor calculado: 6721,46, valor medido: 6721,14).

40 La secuencia de nucléótidos del presente polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3). La secuencia de nucléótidos del gen de la β-catenina humana también se muestra en la SEC ID N.º 2 del Listado de secuencias; su secuencia de aminoácidos se muestra en la SEC ID N.º 3 del listado de secuencias.

### Ejemplo 2

Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 4 del listado de secuencias) (CT-096)

45 CT-096 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6632,29, valor medido: 6632,17

Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana

(n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3)

### Ejemplo 3

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 5 del listado de secuencias) (CT-097)

CT-097 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1 y se midió el peso molecular. Valor calculado del peso molecular: 6737,46, valor medido: 6737,38

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 4**

5 Síntesis de HO–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 6 del listado de secuencias) (CT-098)

CT-098 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6634,26, valor medido: 6634,90

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

10 **Ejemplo 5**

Síntesis de HO–G<sup>rp</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>rp</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>rp</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 7 del listado de secuencias) (CT-099)

CT-099 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6785,46, valor medido: 6785,12

15 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 6**

Síntesis de HO–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>rp</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 8 del listado de secuencias) (CT-100)

20 CT-100 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6666,26, valor medido: 6665,71

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 7**

25 Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>e2p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 9 del listado de secuencias) (CT-112)

30 CT-112 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1. No obstante, en la etapa final del sintetizador automático de ácidos nucleicos no se realizó tratamiento ácido (el grupo dimetoxitritilo se unió al oligonucleótido). El presente polinucleótido se trató con una solución de agua de amoníaco:etanol (3:1 v/v) y después se purificó mediante HPLC de fase inversa (LC-10VP fabricado por Shimadzu Corp., columna (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4,6×100 mm)), Solución A: 5 % de acetonitrilo, solución de acetato de trietilamina acuosa 0,1 M (TEAA), pH 7,0, Solución B: acetonitrilo, B %: 10 %–60 % (10 min, gradiente lineal); 60 °C; 2 ml/min; 260 nm) para reunir los picos del producto de interés que tienen el grupo dimetoxitritilo. A ello se añadió agua y el TEAA se destiló a presión reducida. A ello se añadió una solución acuosa al 80 % de ácido acético (2 ml) y la mezcla se dejó durante 20 minutos para desproteger el grupo dimetoxitritilo. El disolvente se destiló y el residuo se disolvió en 500  $\mu$ l de agua, se lavó con acetato de etilo y se liofilizó para obtener el oligonucleótido de interés. Valor calculado del peso molecular: 6715,50, valor medido: 6714,92: Secuencia de nucleótidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 8**

40 Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>e2p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 10 del listado de secuencias) (CT-113)

CT-113 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6731,50, valor medido: 6732,22

45 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 9**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 11 del listado de secuencias) (CT-114)

CT-114 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6701,47, valor medido: 6701,06

- 5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 10

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 12 del listado de secuencias) (CT-115)

- 10 CT-115 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6727,51, valor medido: 6728,07

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 11

- 15 Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>e2p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 13 del listado de secuencias) (CT-116)

CT-116 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6656,35, valor medido: 6655,97

- 20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 12

Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H SEC ID N.º: 14 del listado de secuencias) (CT-117)

CT-117 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

- 25 Valor calculado del peso molecular: 6640,35, valor medido: 6640,88

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 13

- 30 Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H SEC ID N.º: 15 del listado de secuencias) (CT-118)

CT-118 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6666,39, valor medido: 6666,04

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

- 35 Ejemplo 14

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 16 del listado de secuencias) (CT-091)

CT-091 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6689,46, valor medido: 6689,81

- 40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 15

Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 17 del listado de secuencias) (CT-092)

CT-092 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6614,31, valor medido: 6614,80

- 5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 16**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 18 del listado de secuencias) (CT-101)

- 10 CT-101 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6719,49, valor medido: 6719,67

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 17**

- 15 Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 19 del listado de secuencias) (CT-102)

CT-102 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6705,46, valor medido: 6705,58

- 20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 18**

Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 20 del listado de secuencias) (CT-107)

CT-107 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

- 25 Valor calculado del peso molecular: 6644,34, valor medido: 6644,47

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 19**

- 30 Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>r<sup>p</sup></sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 21 del listado de secuencias) (CT-108)

CT-108 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Valor calculado del peso molecular: 6630,31, valor medido: 6630,48

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

- 35 **Ejemplo 20**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 22 del listado de secuencias) (CT-103)

CT-103 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6081,07, valor medido: 6081,08

- 40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 21**

Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 23 del listado de secuencias) (CT-109)

CT-109 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6005,92, valor medido: 6005,89

- 5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 22**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 24 del listado de secuencias) (CT-127)

- 10 CT-127 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6749,52, valor medido: 6749,26

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 23**

- 15 Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 25 del listado de secuencias) (CT-128)

CT-128 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6779,54, valor medido: 6779,31

- 20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 24**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 26 del listado de secuencias) (CT-129)

CT-129 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

- 25 Valor calculado del peso molecular: 6809,57, valor medido: 6809,23

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 25**

- 30 Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 27 del listado de secuencias) (CT-130)

CT-130 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6749,52, valor medido: 6749,21

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

- 35 **Ejemplo 26**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 28 del listado de secuencias) (CT-131)

CT-131 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6779,54, valor medido: 6779,17

- 40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 27**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 29 del listado de secuencias) (CT-132)

CT-132 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6727,51, valor medido: 6728,00

- 5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 28**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 30 del listado de secuencias) (CT-133)

- 10 CT-133 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6713,48, valor medido: 6713,77

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 29**

- 15 Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 31 del listado de secuencias) (CT-134)

CT-134 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6727,51, valor medido: 6728,04

- 20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 30**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 32 del listado de secuencias) (CT-135)

CT-135 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

- 25 Valor calculado del peso molecular: 6739,52, valor medido: 6740,48

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 31**

- 30 Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 33 del listado de secuencias) (CT-137)

CT-137 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6753,55, valor medido: 6754,15

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

- 35 **Ejemplo 32**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H  
(SEC ID N.º: 34 del listado de secuencias) (CT-136)

CT-136 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6739,52, valor medido: 6739,51

- 40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 33**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>e2p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 35 del listado de secuencias) (CT-138)

CT-138 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6765,56, valor medido: 6765,76

- 5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 34

Síntesis de HO-G<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 36 del listado de secuencias) (CT-119)

- 10 CT-119 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6747,54, valor medido: 6747,39

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 35

- 15 Síntesis de HO-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 37 del listado de secuencias) (CT-120)

CT-120 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Valor calculado del peso molecular: 6598,32, valor medido: 6598,26

- 20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 36

Síntesis de HO-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1s</sup>-A<sup>s</sup>-T<sup>s</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 38 del listado de secuencias) (CT-097S)

- 25 CT-097S se sintetiza del mismo modo que para el ejemplo 1. No obstante, el resto que tiene un enlace fosforotioato se puede sintetizar mediante tratamiento con una solución 0,2 M de disulfuro de fenilacetilo/piridina-acetonitrilo (1:1 v/v) durante 3 minutos en lugar de oxidación con una solución de yodo/tetrahidrofurano/piridina/H<sub>2</sub>O (Ravikumar, V. T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006) 16, p. 2513 – 2517). CT-097S se identifica mediante espectrometría de masas con iones negativos.

- 30 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 37

Síntesis de HO-U<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 39 del listado de secuencias) (CT-098S)

- 35 CT-098S se sintetiza del mismo modo que para el ejemplo 36. CT-098S se identifica mediante espectrometría de masas con iones negativos.

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 of (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3)

#### Ejemplo 38

- 40 Síntesis de HO-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e2p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1s</sup>-A<sup>s</sup>-T<sup>s</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 40 del listado de secuencias) (CT-139)

CT-139 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7. No obstante, el resto que tiene un enlace fosforotioato se trató con una solución 0,2 M de disulfuro de fenilacetilo/piridina-acetonitrilo (1:1 v/v) durante 3 minutos en lugar de oxidación con una solución de yodo/tetrahidrofurano/piridina/H<sub>2</sub>O (Ravikumar, V. T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006) 16, p. 2513 – 2517). CT-139 se identificó mediante espectrometría de masas con iones negativos.

- 45 Valor calculado del peso molecular: 6781,78, valor medido: 6781,89

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 39**

5 Síntesis de HO-U<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 41 del listado de secuencias) (CT-141)

CT-141 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 38.

Valor calculado del peso molecular: 6829,82, valor medido: 6830,13

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

10 **Ejemplo 40**

Síntesis de HO-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1s</sup>-A<sup>s</sup>-T<sup>s</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 42 del listado de secuencias) (CT-140)

CT-140 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 38.

Valor calculado del peso molecular: 6694,62, valor medido: 6694,71

15 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 41**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>e1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 43 del listado de secuencias) (CT-114L)

20 CT-114L se sintetiza del mismo modo que para el ejemplo 7. No obstante, el resto 2',4'-BNA/LNA se sintetiza usando 5'-O-dimetoxitritil-2'-O,4'-C-metileno-6-N-benzoyladenosina-3'-O-(2-cianoethyl N,N-diisopropil)fosforamiditas como se describe en la literatura (A.A. Koshkin, A.A. et al. Tetrahedron, 54, p. 3607– (1998)). CT-114L se identifica mediante espectrometría de masas ESI con iones negativos.

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 42**

Síntesis de HO-P (=O) (OH) -O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 17 del listado de secuencias) (CT-149)

30 CT-149 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7. No obstante, el resto del grupo fosfato en el extremo 5' se sintetizó usando PHOSPHALINK (fabricado por Applied Biosystems).

Peso molecular: valor calculado: 6694,28, valor medido: 6694,55

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 43**

35 Síntesis de HO-P (=O) (OH) -O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-U<sup>r</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 52 del listado de secuencias) (CT-155)

CT-155 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6696,27, valor medido: 6696,44

40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 44**

Síntesis de HO-P (=O) (OH) -O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 53 del listado de secuencias) (CT-156)

CT-156 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6710,29, valor medido: 6710,13

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 45

5 Síntesis de HO-P (=O) (OH) –O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1t</sup>–H (SEC ID N.º: 54 del listado de secuencias) (CT-157)

CT-157 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6710,29, valor medido: 6710,39

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 46

Síntesis de HO-P (=O) (OH) –O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>p</sup>–U<sup>m1t</sup>–H (SEC ID N.º: 55 del listado de secuencias) (CT-158)

CT-158 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

15 Peso molecular: valor calculado: 6712,27, valor medido: 6712,50

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº. 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 47

20 Síntesis de HO-P (=O) (OH) –O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>m1p</sup>–U<sup>m1t</sup>–H (SEC ID N.º: 56 del listado de secuencias) (CT-159)

CT-159 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6726,29, valor medido: 6726,40

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3)

25 **Ejemplo 48**

Síntesis de HO-P (=O) (OH) –O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 57 del listado de secuencias) (CT-160)

CT-160 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6696,27, valor medido: 6696,26

30 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 49

Síntesis de HO-P(=O)(OH)–O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>p</sup>–U<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 58 del listado de secuencias) (CT-161)

35 CT-161 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6698,24, valor medido: 6698,34

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos nº 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

#### Ejemplo 50

40 Síntesis de HO-P (=O) (OH) –O–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–T<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–U<sup>m1p</sup>–U<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 59 del listado de secuencias) (CT-162)

CT-162 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6712,27, valor medido: 6712,30

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 51**

5 Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1t</sup>–H (SEC ID N.º: 60 del listado de secuencias) (CT-169)

CT-169 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5767,86, valor medido: 5767,78

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 52**

Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>, A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–H (SEC ID N.º: 61 del listado de secuencias) (CT-170)

CT-170 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

15 Peso molecular: valor calculado: 5424,62, valor medido: 5424,47

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3155 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 53**

20 Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>, A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1t</sup>–H (SEC ID N.º: 62 del listado de secuencias) (CT-171)

CT-171 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5135,44, valor medido: 5134,53

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3154 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 54**

Síntesis de HO–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 63 del listado de secuencias) (CT-172)

CT-172 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5751,86, valor medido: 5751,80

30 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3140 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 55**

Síntesis de HO–A<sup>p</sup>–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 64 del listado de secuencias) (CT-173)

35 CT-173 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5432,65, valor medido: 5432,62

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3141 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 56**

40 Síntesis de HO–C<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>m1p</sup>–A<sup>p</sup>–U<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>m1p</sup>–A<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 65 del listado de secuencias)

(CT-174)

CT-174 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5119,44, valor medido: 5119,39

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3142 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 57**

Síntesis de HO-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 66 del listado de secuencias) (CT-175)

CT-175 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5438,65, valor medido: 5438,55

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3140 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 58**

Síntesis de HO-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>pt</sup>-H (SEC ID N.º: 67 del listado de secuencias) (CT-176)

15 CT-176 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5095,42, valor medido: 5095,25

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3140 – 3155 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 59**

20 Síntesis de HO-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 68 del listado de secuencias) (CT-177)

CT-177 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5119,44, valor medido: 5119,33

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3141 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 60**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 69 del listado de secuencias) (CT-204)

CT-204 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

30 Peso molecular: valor calculado: 6719,31, valor medido: 6719,99

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 61**

35 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 70 del listado de secuencias) (CT-205)

CT-205 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6735,31, valor medido: 6735,79

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**40 Ejemplo 62**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 71 del listado de secuencias) (CT-206)

CT-206 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6695,28, valor medido: 6696,00

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 63**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 72 del listado de secuencias) (CT-207)

CT-207 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6733,33, valor medido: 6733,98

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 64**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 73 del listado de secuencias) (CT-208)

15 CT-208 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6749,33, valor medido: 6750,11

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 65**

20 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 74 del listado de secuencias) (CT-209)

CT-209 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6709,31, valor medido: 6709,81

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank M\_001904,3)

**Ejemplo 66**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 75 del listado de secuencias) (CT-221)

CT-221 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

30 Peso molecular: valor calculado: 6733,23, valor medido: 6733,00

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 67**

35 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 76 del listado de secuencias) (CT-222)

CT-222 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6749,33, valor medido: 6749,06

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**40 Ejemplo 68**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 77 del listado de secuencias) (CT-223)

CT-223 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6709,31, valor medido: 6709,00

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 69**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-H (SEC ID N.º: 78 del listado de secuencias) (CT-202)

CT-202 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6391,06, valor medido: 6391,70

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3140 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 70**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 79 del listado de secuencias) (CT-203)

15 CT-203 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6390,10, valor medido: 6390,72

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 71**

20 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-G<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 80 del listado de secuencias) (CT-210)

CT-210 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6843,52, valor medido: 6844,23

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 72**

Síntesis de HO-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-C<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 81 del listado de secuencias) (CT-211)

CT-211 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

30 Peso molecular: valor calculado: 5989,92, valor medido: 5990,31

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 73**

35 Síntesis de HO-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 82 del listado de secuencias) (CT-212)

CT-212 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5700,74, valor medido: 5701,15

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3140 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**40 Ejemplo 74**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 83 del listado de secuencias) (CT-243)

CT-243 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6703,31, valor medido: 6703,35

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 75**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-G<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 84 del listado de secuencias) (CT-244)

CT-244 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6719,13, valor medido: 6719,46

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 76**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-C<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 85 del listado de secuencias) (CT-245)

15 CT-245 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6679,28, valor medido: 6679,43

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 77**

20 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 86 del listado de secuencias) (CT-246)

CT-246 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6694,29, valor medido: 6694,49

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 78**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>mpp</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 87 del listado de secuencias) (CT-247)

CT-247 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

30 Peso molecular: valor calculado: 6758,35, valor medido: 6758,46

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 79**

35 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 88 del listado de secuencias) (CT-248)

CT-248 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6774,35, valor medido: 6774,55

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**40 Ejemplo 80**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 89 del listado de secuencias) (CT-249)

CT-249 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6734,32, valor medido: 6734,35

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 81**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 90 del listado de secuencias) (CT-253)

CT-253 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6719,31, valor medido: 6719,44

10 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 82**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 91 del listado de secuencias) (CT-254)

15 CT-254 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6742,35, valor medido: 6742,45

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 83**

20 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 92 del listado de secuencias) (CT-255)

CT-255 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6758,35, valor medido: 6758,66

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 84**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 93 del listado de secuencias) (CT-256)

CT-256 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

30 Peso molecular: valor calculado: 6718,32, valor medido: 6718,59

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 85**

35 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 94 del listado de secuencias) (CT-257)

CT-257 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6726,35, valor medido: 6726,52

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**40 Ejemplo 86**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 95 del listado de secuencias) (CT-258)

CT-258 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6742,35, valor medido: 6742,54

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**5 Ejemplo 87**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 96 del listado de secuencias) (CT-264)

CT-264 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42. No obstante, el resto U<sup>p</sup> se sintetizó usando DMT-desoxiuridina- $\beta$ -cianoetil fosforamidita (DMT-dUridine Amidite, fabricado por Sigma-Aldrich Corp.). Peso molecular: valor calculado: 6680,27, valor medido: 6680,29

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 88**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-5meC<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 97 del listado de secuencias) (CT-265)

CT-265 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42. No obstante, el resto 5MeC<sup>p</sup> se sintetizó DMT-5-metil-desoxicitidina(ac)- $\beta$ -cianoetil fosforamidita (5-Methyl-dC(ac) Amidite, fabricado por Sigma-Aldrich Corp.).

Peso molecular: valor calculado: 6693,31, valor medido: 6693,23

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 89**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-C<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 98 del listado de secuencias) (CT-266)

CT-266 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

25 Peso molecular: valor calculado: 6743,34, valor medido: 6743,78

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 90**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-5meC<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 99 del listado de secuencias) (CT-267)

CT-267 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 88.

Peso molecular: valor calculado: 6757,36, valor medido: 6757,52

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**35 Ejemplo 91**

Síntesis de HO-G<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 102 del listado de secuencias) (CT-288)

CT-288 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5795,91, valor medido: 5795,76

40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3)

**Ejemplo 92**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-TP-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-

$G^{m1p}-C^p-T^p-U^{m1t}-H$  (SEC ID N.º: 103 del listado de secuencias) (CT-289)

CT-289 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6694,29, valor medido: 6694,09

5 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

### Ejemplo 93

Síntesis de  $HO-G^p-G^{m1p}-A^p-C^{m1p}-A^p-A^{m1p}-G^p-G^{m1p}-A^p-A^{m1p}-G^p-C^{m1p}-T^p-G^{m1p}-C^p-A^{m1p}-G^p-A^{m1t}-H$  (SEC ID N.º: 104 del listado de secuencias) (CT-278)

CT-278 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

10 Peso molecular: valor calculado: 5876,95, valor medido: 5877,25

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 2137 – 2154 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

### Ejemplo 94

Síntesis de  $HO-P(=O)(OH)-O-U^{m1p}-T^p-C^{m1p}-T^p-G^{m1p}-C^p-A^{m1p}-G^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-G^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1t}-H$  (SEC ID N.º: 105 del listado de secuencias) (CT-279)

CT-279 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6645,26, valor medido: 6645,44

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 2137 – 2155 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

### Ejemplo 95

Síntesis de  $HO-P(=O)(OH)-O-T^p-T^p-C^{m1p}-T^p-G^{m1p}-C^p-A^{m1p}-G^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-G^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1t}-H$  (SEC ID N.º: 106 del listado de secuencias) (CT-280)

CT-280 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6629,26, valor medido: 6629,51

25 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 2137 – 2155 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

### Ejemplo 96

Síntesis de  $HO-P(=O)(OH)-O-T^p-T^p-C^{m1p}-T^p-G^{m1p}-C^p-A^{m1p}-G^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-T^p-U^{m1p}-G^p-U^{m1p}-C^p-C^{m1p}-A^p-G^{m1t}-H$  (SEC ID N.º: 107 del listado de secuencias) (CT-281)

30 CT-281 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6677,31, valor medido: 6677,65

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 2137 – 2155 del gen de la  $\beta$ -catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

### Ejemplo 97

35 Síntesis de  $HO-G^p-C^{m1p}-C^p-U^{m1p}-C^p-A^{m1p}-G^p-A^{m1p}-T^p-U^{m1p}-C^p-G^{m1p}-T^p-A^{m1p}-G^p-A^{m1p}-A^p-U^{m1p}-A^t-H$  (SEC ID N.º: 108 del listado de secuencias) (DD-016)

DD-016 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 6040,00, valor medido: 6040,44

40 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 1929 – 1947 del gen DDX3 (polipéptido 3 de caja DEAD (Asp–Glu–Ala–Asp), ligado a X) (n.º de acceso en GenBank NM\_001356,3)

### Ejemplo 98

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 109 del listado de secuencias) (DD-017)

DD-017 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6779,41, valor medido: 6780,29

- 5 Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 1929 – 1947 del gen DDX3 (n.º de acceso en GenBank NM\_001356,3)

**Ejemplo 99**

Síntesis de HO-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 110 del listado de secuencias) (DD-022)

- 10 DD-022 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 5726,79, valor medido: 5726,89

Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 1929 – 1946 del gen DDX3 (n.º de acceso en GenBank NM\_001356,3)

**Ejemplo 100**

- 15 Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 111 del listado de secuencias) (DD-023)

DD-023 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

Peso molecular: valor calculado: 6763,42, valor medido: 6763,69

- 20 Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 1929 – 1947 del gen DDX3 (n.º de acceso en GenBank NM\_001356,3)

**Ejemplo 101**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-T<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-G<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 112 del listado de secuencias) (DD-024)

DD-024 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 42.

- 25 Peso molecular: valor calculado: 6811,47, valor medido: 6811,66

Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 1929 – 1947 del gen DDX3 (n.º de acceso en GenBank NM\_001356,3)

**Ejemplo 102**

- 30 Síntesis de HO-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>s</sup>-A<sup>m1s</sup>-C<sup>s</sup>-A<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 113 del listado de secuencias) (CT-169S)

CT-169S se sintetiza del mismo modo que para el ejemplo 36. CT-169S se identifica mediante espectrometría de masas con iones negativos.

Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3156 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 103**

Síntesis de HO-P(=O)(OH)-O-U<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-G<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>p</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>s</sup>-C<sup>m1s</sup>-T<sup>s</sup>-U<sup>m1t</sup>-H (SEC ID N.º: 114 del listado de secuencias) (CT-157S)

- 40 CT-157S se sintetiza del mismo modo que para el ejemplo 42. No obstante, el resto que tiene un enlace fosforoato se trata con una solución 0,2 M de disulfuro de fenilacetilo/piridina-acetonitrilo (1:1 v/v) durante 3 minutos en lugar de oxidación con una solución de yodo/tetrahidrofurano/piridina/H<sub>2</sub>O (Ravikumar, V. T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006) 16, p. 2513 – 2517). CT-157S se identifica mediante espectrometría de masas con iones negativos.

Secuencia de nucléótidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 1**

Síntesis de HO-G<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 44 del listado de secuencias) (CT-001)

CT-001 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

5 Peso molecular: valor calculado: 6849,46, valor medido: 6850,8

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 2**

10 Síntesis de HO-U<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-C<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-U<sup>m1p</sup>-G<sup>rp</sup>-C<sup>m1p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 45 del listado de secuencias) (CT-005)

CT-005 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6702,20, valor medido: 6702,2

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

15 **Ejemplo de referencia 3**

Síntesis de HO-G<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>rt</sup>-H (SEC ID N.º: 46 del listado de secuencias) (CT-106)

CT-106 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6727,16, valor medido: 6726,73

20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 4**

Síntesis de HO-U<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>rt</sup>-H (SEC ID N.º: 47 del listado de secuencias) (CT-041)

25 CT-041 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6565,88, valor medido: 6565,34

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 5**

30 Síntesis de HO-G<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-C<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 48 del listado de secuencias) (CT-104)

CT-104 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6609,25, valor medido: 6608,98

35 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 6**

Síntesis de HO-T<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-G<sup>p</sup>-A<sup>p</sup>-T<sup>p</sup>-C<sup>p</sup>-C<sup>rp</sup>-A<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-U<sup>rp</sup>-G<sup>rp</sup>-C<sup>rp</sup>-T<sup>p</sup>-T<sup>t</sup>-H (SEC ID N.º: 49 del listado de secuencias) (CT-110)

CT-110 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

40 Peso molecular: valor calculado: 6490,05, valor medido: 6489,61

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β-catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 7**

Síntesis de HO–G<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 50 del listado de secuencias) (CT-105)

CT-105 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

5 Peso molecular: valor calculado: 6447,28, valor medido: 6447,58

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 8**

Síntesis de HO–T<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–A<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–G<sup>p</sup>–C<sup>p</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 51 del listado de secuencias) (CT-111)

CT-111 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 7.

Peso molecular: valor calculado: 6384,19, valor medido: 6384,05

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

15 **Ejemplo de referencia 9**

Síntesis de HO–G<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>rt</sup>–H (SEC ID N.º: 100 del listado de secuencias) (CT-125)

CT-125 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6114,82, valor medido: 6114,59

20 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 10**

Síntesis de HO–U<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>rt</sup>–H (SEC ID N.º: 101 del listado de secuencias) (CT-126)

25 CT-126 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 5953,54, valor medido: 5953,38).

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 3139 – 3157 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 11**

30 Síntesis de HO–G<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 115 del listado de secuencias) (CT-165)

CT-165 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

Peso molecular: valor calculado: 6818,28, valor medido: 6818,27

35 Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia de nucleótidos n.º 2137 – 2155 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo de referencia 12**

Síntesis de HO–U<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–A<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–G<sup>rp</sup>–U<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–C<sup>rp</sup>–T<sup>p</sup>–T<sup>t</sup>–H (SEC ID N.º: 116 del listado de secuencias) (CT-166)

CT-166 se sintetizó del mismo modo que para el ejemplo 1.

40 Peso molecular: valor calculado: 6496,90, valor medido: 6496,99

Secuencia de nucléotidos: que comprende una secuencia complementaria a los nucleótidos n.º 2137 – 2155 del gen de la β–catenina humana (n.º de acceso en GenBank NM\_001904,3).

**Ejemplo 104 Hibridación para la formación de polinucleótido bicatenario**

Los polinucleótidos sintetizados en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia anteriores se colocaron en las combinaciones que se muestran en las Tablas 1 y 2 en un tubo a concentraciones de 300 pmol de cada cadena sentido y antisentido y se secaron a presión reducida. 30 µl de un tampón de suspensión de ARNip (QIAGEN) se añadió a la misma, y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 minuto y después se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos para hibridar las cadenas sentido y antisentido para obtener una solución 10 µM del polinucleótido bicatenario.

**Ejemplo de referencia 13**

El ARN bicatenario se adquirió en Ambion (Silencer Pre-designed siRNA, Gene Symbol: DDX3X, ID del locus: 1654 [Ambion] ARNip ID n.º 145804) y se usó. En lo sucesivo en el presente documento, este ARN se denomina DDX3 ARNip n.º 5.

[Tabla 1]

Tabla 1 Polinucleótido bicatenario

Cadena sentido	Cadena antisentido	Cadena sentido	Cadena antisentido
CT-001	CT-005	CT-132	CT-092
CT-104	CT-110	CT-133	CT-092
CT-105	CT-111	CT-134	CT-092
CT-105	CT-041	CT-115	CT-092
CT-106	CT-111	CT-135	CT-092
CT-106	CT-041	CT-137	CT-092
CT-091	CT-092	CT-119	CT-120
CT-101	CT-092	CT-119	CT-092
CT-102	CT-092	CT-091	CT-120
CT-091	CT-107	CT-091	CT-116
CT-091	CT-108	CT-091	CT-117
CT-103	CT-109	CT-091	CT-118
CT-095	CT-096	CT-113	CT-092
CT-097	CT-098	CT-114	CT-092
CT-099	CT-100	CT-115	CT-092
CT-097	CT-092	CT-115	CT-118
CT-091	CT-098	CT-136	CT-092
CT-127	CT-092	CT-138	CT-092
CT-128	CT-092	CT-001	CT-092
CT-129	CT-092	CT-139	CT-141
CT-101	CT-092	CT-140	CT-141
CT-130	CT-092	CT-0975	CT-0985S
CT-131	CT-092	CT-114L	CT-092
CT-112	CT-092	CT-091	CT-149
CT-114	CT-092		

[Tabla 2]

Tabla 2 Polinucleótido bicatenario

Cadena sentido	Cadena antisentido	Cadena sentido	Cadena antisentido
CT-125	CT-126	CT-103	CT-157
CT-103	CT-092	CT-103	CT-221
CT-091	CT-109	CT-103	CT-222
CT-103	CT-109	CT-103	CT-223
CT-103	CT-149	CT-169	CT-157
CT-106	CT-041	CT-169	CT-221
CT-103	CT-149	CT-169	CT-222
CT-103	CT-155	CT-169	CT-223
CT-103	CT-156	CT-172	CT-202
CT-103	CT-157	CT-169	CT-203
CT-103	CT-158	CT-210	CT-211
CT-103	CT-159	CT-210	CT-212
CT-103	CT-160	CT-169	CT-243
CT-103	CT-161	CT-169	CT-244
CT-103	CT-162	CT-169	CT-245
CT-169	CT-149	CT-169	CT-246
CT-170	CT-149	CT-169	CT-205
CT-171	CT-149	CT-169	CT-247
CT-172	CT-149	CT-169	CT-248
CT-173	CT-149	CT-169	CT-249
CT-174	CT-149	CT-169	CT-254
CT-175	CT-149	CT-169	CT-255
CT-176	CT-149	CT-169	CT-256
CT-177	CT-149	CT-169	CT-257
CT-103	CT-204	CT-169	CT-258
CT-103	CT-205	CT-169	CT-253
CT-103	CT-206	CT-169	CT-264
CT-103	CT-207	CT-169	CT-265
CT-103	CT-208	CT-169	CT-266
CT-103	CT-209	CT-169	CT-267

[Tabla 3]

Tabla 3 Polinucleótido bicatenario

Cadena sentido	Cadena antisentido	Cadena sentido	Cadena antisentido
CT-169	CT-157	CT-278	CT-281
CT-288	CT-289	DDX3	ARNip n.º5
CT-288	CT-157	DD-016	DD-017
CT-169	CT-289	DD-022	DD-017
CT-165	CT-166	DD-022	DD-023
CT-278	CT-279	DD-022	DD-024
CT-278	CT-280	CT-169S	CT-157S

**Ejemplo de ensayo 1**

## 5 (1) Transfección

Una cepa de células SW480 de cáncer de colon humano (derivado de adenocarcinoma humano del intestino grueso) se cultivó en un medio RPMI1640 (Invitrogen Corp.) que contiene 10 % de suero bovino fetal. La solución de cultivo de SW480 se sembró a una concentración de 100.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos y se cultivó durante la noche. Después, a cada pocillo se añadió un reactivo de lipofección, HiPerFect Transfection Reagent (QIAGEN), a una concentración final de 0,5 % y una solución de polinucleótido bicatenario a una concentración final de 30, 3, 0,3, o 0,03 nM (o 30, 3, 1, 0,3, 0,1, o 0,03 nM) y el cultivo se continuó adicionalmente durante 3 días. Despues se retiró el medio y las células se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y después se lisaron mediante la adición directa de 100  $\mu$ l de tampón de muestra de Laemmli que contiene 5 % de 2-mercaptoetanol. El lisado celular se recogió en un tubo y después se calentó a 100 °C durante 5 minutos para efectuar la desnaturalización de las proteínas. Las estructuras y secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos bicatenarios se muestran en las Figuras 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13, 14; 16, 18, 20, y 21.

## (2) Análisis de transferencia de tipo Western

Cada muestra (1  $\mu$ g en términos de cantidad de proteína) se separó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (gel de gradiente de 5-20 %) y se transfirió eléctricamente a una membrana de nitrocelulosa. La membrana se bloqueó con una solución de leche desgrasada al 5 %. Entonces, las proteínas  $\beta$ -catenina se detectaron utilizando anticuerpos de conejo anti- $\beta$ -catenina (Cell Signaling Technology, Inc.) como anticuerpos primarios y anticuerpos IgG anti-conejo marcados con HRP (GE Healthcare Life Sciences) como anticuerpos secundarios. Las proteínas  $\beta$ -actina se detectaron como un control negativo usando anticuerpos monoclonales anti- $\beta$ -acción (GE Healthcare Life Sciences) y anticuerpos IgG anti-ratón marcados con HRP (GE Healthcare Life Sciences). Cada detección de proteínas se llevó a cabo mediante visualización basada en película de quimioluminiscencia de alto rendimiento (GE Healthcare Life Sciences) fotosensibilizada con quimioluminiscencia generada con Western Lightning (Perkin Elmer Life Sciences) como sustrato.

## (3) Resultados del análisis de transferencia de tipo Western

(a) Actividades inhibidoras de la expresión génica de los polinucleótidos bicatenarios sintetizados como ejemplos de referencia

El experimento se llevó a cabo en un polinucleótido bicatenario que consiste en la combinación CT-106 / CT-041 en la que todos los nucleótidos en el polinucleótido bicatenario consistieron en ARN (en lo sucesivo en el presente documento, cada polinucleótido bicatenario puede estar indicado solo en la combinación de las cadenas sentido y antisentido, es decir, por ejemplo, el polinucleótido bicatenario que consiste en la combinación CT-106 / CT-041 puede denominarse simplemente "CT-106 / CT-041"), y en polinucleótidos bicatenarios CT-104/CT-110, CT-105/CT-111, CT-105/CT-041, y CT-106/CT-111 en los que algunos o todos los ARN que constituyen el polinucleótido bicatenario se sustituyeron por ADN. Las estructuras de estos polinucleótidos bicatenarios se muestran en la Figura 1.

Como se muestra en la Figura 3, CT-106/CT-041 inhibió fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. Por otro lado, CT-104/CT-110, CT-105/CT-111, CT-105/CT-041 y CT-106/CT-111 mostraron poca o ninguna inhibición de la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina. Estos resultados demostraron que el fuerte efecto inhibidor sobre la expresión génica se pierde al sustituir los ADN por una o las dos cadenas sentido y antisentido de un

polinucleótido bicatenario, la secuencia en 3' de la cadena sentido, o la secuencia en 5' de la cadena antisentido. Este resultado fue principalmente consistente con los resultados notificados previamente (EMBO J., 20, p. 6877 – 6888 (2001); Nucleic Acids Res. 30, p. 1757 – 1766 (2002); y RNA, 9, p. 1034 – 1048, (2003)).

(b) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicatenarios – 1 –

5 CT-001/CT-005 que comprende ARN alternados con 2'-O-metil ARN y ADN en el resto saliente (véase la Figura 2) inhibieron la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente a CT-106/CT-041 en el que todos los nucleótidos consistieron en ARN (Figura 3). En los experimentos siguientes, CT-001/CT-005 se usó como control.

10 Se analizaron las actividades inhibidoras de la expresión génica de los polinucleótidos bicatenarios CT-091/CT-092, CT-095/CT-096, CT-097/CT-098 y CT-099/CT-100 en los que los ARN en CT-001/CT-005 estaban parcialmente (desde el extremo) o completamente sustituidos por ADN (para sus estructuras, véase la Figura 4).

15 Como se muestra en la Figura 5, CT-091/CT-092, CT-095/CT-096, CT-097/CT-098 y CT-099/CT-100 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. En particular, CT-095/CT-096, CT-097/CT-098 y CT-099/CT-100 inhibieron la expresión génica a un nivel equivalente a CT-001/CT-005. Esto muestra que un polinucleótido bicatenario que comprende 2'-O-metil ARN o ADN localizados de forma alterna y que tienen parcialmente ARN (o que no tienen ARN en algunos casos) tiene una fuerte actividad inhibidora de la expresión génica.

(c) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicatenarios – 2 –

20 Los resultados del experimento con polinucleótidos bicatenarios CT-091/CT-092, CT-097/CT-092 y CT-091/CT-098 (véase la Figura 6) se muestran en la Figura 10.

25 Tanto los polinucleótidos bicatenarios CT-097 / CT-092 como CT-091 / CT-098 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina. Particularmente CT-097 / CT-092 inhibió la expresión génica más fuertemente que el polinucleótido bicatenario CT-091/CT-098 y de forma comparable a CT-001/CT-005. Estos resultados demostraron que, como se ve CT-097/CT-092, la fuerte actividad inhibidora de la expresión génica puede conservarse incluso si un sitio que no sea la porción central de la cadena sentido de un polinucleótido bicatenario está sustituido por 2'-O-metil ARN o ADN.

(d) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicatenarios – 3 –

30 Los resultados se muestran en las Figuras 10 y 11 como polinucleótidos bicatenarios CT-127/CT-092, CT-128/CT-092, CT-129/CT-092, CT-101/CT-092, CT-130/CT-092 y CT-131/CT-092 en los que un sitio que no sea la porción central de la cadena sentido del polinucleótido bicatenario comprendía 2'-O-metil ARN o ADN y la porción central de la cadena sentido se sustituyó por 2'-O-metil ARN (véase la Figura

35 Los polinucleótidos bicatenarios CT-127/CT-092, CT-128/CT-092, CT-129/CT-092, CT-101/CT-092, CT-130/CT-092 y CT-131/CT-092 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina. En particular, CT-130/CT-092 exhibió actividad inhibidora de la expresión génica más fuerte que la del polinucleótido bicatenario CT-091/CT-092 y comparable a la de CT-001/CT-005.

(e) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicatenarios – 4 –

40 Los resultados se muestran en las Figuras 11, 12 y 17 como polinucleótidos bicatenarios CT-112/CT-092, CT-114/CT-092, CT-132/CT-092, CT-133/CT-092, CT-134/CT-092, CT-115/CT-092, CT-135/CT-092 y CT-137/CT-092 (véase la Figura 8), CT-136/CT-092 y CT-138/CT-092 (véase la Figura 16) en el que un sitio que no sea la porción central de la cadena sentido del polinucleótido bicatenario comprendía 2'-O-metil ARN o ADN y se introdujeron ENA en la porción central de la cadena sentido.

45 Los polinucleótidos bicatenarios CT-114/CT-092, CT-132/CT-092, CT-133/CT-092, CT-134/CT-092, CT-115/CT-092, CT-135/CT-092, CT-137/CT-092, CT-136/CT-092 y CT-138/CT-092 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina. En particular, CT-114/CT-092 inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina más fuertemente que el polinucleótido bicatenario CT-091/CT-092 mostrado en la Figura 10 y de forma comparable al polinucleótido bicatenario CT-001/CT-005 mostrado en la Figura 10.

(f) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicatenarios – 5 –

50 Los polinucleótidos bicatenarios CT-102/CT-092, CT-091/CT-107 y CT-091/CT-108 (véase la Figura 2), CT-091/CT-116, CT-091/CT-117 y CT-091/CT-118 (véase la Figura 13), CT-113/CT-092 y CT-115/CT-118 (véase la Figura 14), en los que una porción del polinucleótido bicatenario CT-091/CT-092 se sustituyó por ARN, ENA o 2'-O-metil ARN, se analizaron para determinar sus actividades inhibidoras sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana y los resultados se muestran en las Figuras 3 y 15. Todos los polinucleótidos bicatenarios exhibieron actividad inhibidora sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana equivalente a la de CT-091/CT-092.

(g) Comparación de la actividad basada en la presencia o ausencia del resto saliente del polinucleótido bicanterio

La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre un polinucleótido bicanterio CT-091/CT-092 y su polinucleótido bicanterio con resto saliente CT-103/CT-109 (véase la Figura 2). Como se muestra en la Figura 3, CT-091/CT-092 que tiene un resto saliente inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana con más fuerza que el CT-103/CT-109 sin saliente. Esto muestra que un saliente es importante para diseñar un polinucleótido bicanterio.

5 (h) Análisis de las actividades inhibidoras génicas de polinucleótidos bicanterios – 6 –

Las actividades inhibidoras de CT-119/CT-120, en el que las secuencias de los ADN y los 2'-O-metil ARN del polinucleótido bicanterio CT-091/CT-092 estaban alteradas y CT-119/CT-092 y CT-091/CT-120, en los que las combinaciones de las cadenas sentido y antisentido de CT-091/CT-092 y CT-119/CT-120 estaban alteradas (véase la Figura 9), sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana se muestran en la Figura 12. CT-119/CT-120, CT-119/CT-092 y CT-091/CT-120 inhibieron la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina, mientras que CT-091/CT-092 (véase la Figura 10) inhibió la expresión génica con más fuerza.

### Ejemplo de ensayo 2

15 La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios del siguiente modo de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

(a) Comparación de la actividad basada en la presencia o ausencia del resto saliente y el grupo 5'-fosfato del polinucleótido bicanterio

20 La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó el mismo modo que en el ejemplo de ensayo 1 entre un polinucleótido bicanterio CT-091/CT-092, un polinucleótido bicanterio CT-103/CT-109 que no tiene un resto saliente en los extremos 3' de ambas cadenas, CT-103/CT-092 que tiene un resto saliente en el extremo 3' únicamente en la cadena antisentido, CT-091/CT-109 que tiene un resto saliente en el extremo 3' únicamente en la cadena sentido, un polinucleótido bicanterio CT-091/CT-149 que tiene un resto saliente en ambas cadenas y que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' de la cadena antisentido y un polinucleótido bicanterio CT-091/CT-149 que tiene un resto saliente en el extremo 3' y un grupo fosfato en el extremo 5' en la cadena antisentido (véase la Figura 22).

25 Como se muestra en la Figura 23, CT-091/CT-092 y CT-103/CT-092 que tiene un resto saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana más fuertemente que CT-103/CT-109 y CT-091/CT-109 que no tiene saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido. Además, el polinucleótido bicanterio CT-091 / CT-149 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' de la cadena antisentido inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana más fuertemente que el polinucleótido bicanterio CT-091 / CT-092 que no tiene grupo fosfato en el extremo 5'. CT-103/CT-149 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' de la cadena antisentido inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana más fuertemente que el polinucleótido bicanterio CT-103/CT-092 que no tiene grupo fosfato en el extremo 5'. Esto demuestra que el grupo fosfato en el extremo 5' y el saliente en el extremo 3' una cadena antisentido son importantes para el diseño de un polinucleótido bicanterio.

30 (b) Comparación de la actividad basada en la diferencia en los nucleótidos en el resto saliente en 3' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio

35 Un polinucleótido bicanterio CT-103/CT-149 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' en la cadena antisentido tiene una secuencia dímera TT de ADN en el resto saliente en 3' de la cadena antisentido (CT-149). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-103/CT-155, CT-103/CT-156, CT-103/CT-157, CT-103/CT-158, CT-103/CT-159, CT-103/CT-160, CT-103/CT-161 y CT-103/CT-162 en los que el dímero de timidina de los ADN en el resto saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido (CT-149) se convirtió en un dímero de uridina, timidina y 2'-O-metiluridina en varias posibles combinaciones (véase la Figura 24).

40 Como se muestra en las Figuras 25 y 26, CT-103/CT-155, CT-103/CT-156, CT-103/CT-157, CT-103/CT-158, CT-103/CT-159, CT-103/CT-160, CT-103/CT-161 y CT-103/CT-162 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana. En particular, CT-103/CT-157, CT-103/CT-158, CT-103/CT-159, CT-103/CT-160, CT-103/CT-161 y CT-103/CT-162 que tienen uridina o 2'-O-metiluridina en el extremo 3' inhibieron con más fuerza la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

45 (c) Comparación de la actividad entre los polinucleótidos bicanterios que tienen cadena sentido truncada en el extremo 3' o 5'

50 La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-169/CT-149, CT-170/CT-149 y CT-171/CT-149 en los que de 1 a 3 nucleótidos se habían delecionado del extremo 3' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio CT-103/CT-149 (véase la Figura 27). Como se muestra en la Figura 29, el polinucleótido bicanterio CT-169/CT-149 en el que 1 nucleótido se había delecionado del extremo 3'

de la cadena sentido inhibió fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, como con CT-103/CT-149. Sin embargo, los polinucleótidos bicanterios CT-170/CT-149 y CT-171/CT-149 en los que 2 o 3 nucleótidos se habían delecionado del extremo 3' –de la cadena sentido tenían una actividad inhibidora reducida sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, en comparación con CT-103/CT-149.

- 5 La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-172/CT-149, CT-173/CT-149 y CT-174/CT-149 en los que de 1 a 3 nucleótidos se habían delecionado del extremo 5' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio CT-103/CT-149 (véase la Figura 27). Como se muestra en las Figuras 29 y 30, el polinucleótido bicanterio CT-172/CT-149 en el que 1 nucleótido se había delecionado del extremo 5' de la cadena sentido inhibió fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, como con CT-103/CT-149. Sin embargo, los polinucleótidos bicanterios CT-173/CT-149 y CT-174/CT-149 en los que 2 o 3 nucleótidos se habían delecionado del extremo 5' –de la cadena sentido tenían una actividad inhibidora reducida sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, en comparación con CT-103/CT-149.

- 10 La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-175/CT-149, CT-176/CT-149 y CT-177/CT-149 en los que de 1 o 2 nucleótidos se habían delecionado de los extremos 3' y 5' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio CT-103/CT-149 (véase la Figura 28). Como se muestra en las Figuras 29 y 30, el polinucleótido bicanterio CT-175/CT-149 en el que 1 nucleótido se había delecionado de cada uno de los extremos 3' y 5' de la cadena sentido inhibió fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, como con CT-103/CT-149. Sin embargo, los polinucleótidos bicanterios CT-176/CT-149 y CT-177/CT-149 en los que 1 o 2 nucleótidos se habían delecionado de los extremos 3' y 5' –de la cadena sentido tenían una actividad inhibidora reducida sobre la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana, en comparación con CT-103/CT-149.

20 Esto demostró que incluso un polinucleótido bicanterio de 18 o 17 pares de bases obtenido mediante la deleción de 1 nucleótido de uno o los dos extremos 3' y 5' de una cadena sentido en su diseño exhibe actividad inhibidora de la expresión génica.

- 25 (d) Comparación de la actividad basada en la diferencia en la secuencia de nucleótidos del resto saliente en 3' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio

30 Un polinucleótido bicanterio CT-103/CT-157 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' en la cadena antisentido tiene una secuencia dimérica que consiste en timidina y 2'-O-metiluridina en el resto saliente en 3' de la cadena antisentido (CT-157). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-103/CT-204, CT-103/CT-205, CT-103/CT-206, CT-103/CT-207, CT-103/CT-208 y CT-103/CT-209 en los que se convirtió la secuencia dimérica en el resto saliente en 3' de la cadena antisentido (CT-157) (véase la Figura 31).

Como se muestra en las Figuras 32 y 33, CT-103/CT-204, CT-103/CT-205, CT-103/CT-206, CT-103/CT-207, CT-103/CT-208 y CT-103/CT-209 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

- 35 (e) Comparación de la actividad basada en la diferencia en la secuencia de nucleótidos en el extremo 5' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio

40 Un polinucleótido bicanterio CT-103 / CT-157 tiene 2'-O-metiluridina en el extremo 5' de la cadena antisentido (CT-157). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-103 / CT-221, CT-103 / CT-222 y CT-103 / CT-223 en los que se convirtió el resto de base de la 2' -O-metiluridina en el extremo 5' en la cadena antisentido (CT-157) (véase la Figura 34).

Como se muestra en la Figura 35, CT-103/CT-221, CT-103/CT-222 y CT-103/CT-223 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente a CT-103/CT-157.

45 Adicionalmente, CT-169/CT-157 en el que se ha delecionado 1 nucleótido del extremo 3' de la cadena sentido del polinucleótido bicanterio CT-103/CT-157 (véase la Figura 34) inhibió fuertemente la expresión de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente al polinucleótido bicanterio CT-103/CT-157 (véase la Figura 35). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicanterios CT-169 / CT-221, CT-169 / CT-222 y CT-169 / CT-223 en los que se convirtió el resto de base de la 2' -O-metiluridina en el extremo 5' en la cadena antisentido (CT-157) del polinucleótido bicanterio CT-169/CT-157 (véase la Figura 34).

- 50 Como se muestra en la Figura 35, CT-169/CT-221, CT-169/CT-222 y CT-169/CT-223 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente a CT-169/CT-157.

(f) Actividades inhibidoras del gen de polinucleótidos bicanterios que consisten en 18 pares de bases

55 Un polinucleótido bicanterio CT-103/CT-157 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' en la cadena antisentido tiene una estructura dúplex de 19 pares de bases. La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre un polinucleótido bicanterio CT-172/CT-202 en el que se deleciónó 1 par de bases del extremo 5' de la cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido y un polinucleótido bicanterio CT-169/CT-203 en el

que se había delecionado 1 par de bases del extremo 3' de la cadena sentido y del extremo 5' de la cadena antisentido (véase la Figura 36).

Como se muestra en la Figura 37, CT-172/CT-202 y CT-169/CT-203 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana.

5 (g) Prevención fuera de diana del polinucleótido bicatenario asimétrico

Centrándose en las estructuras terminales de un polinucleótido bicatenario CT-103 / CT-157 que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' en la cadena antisentido, las cadenas sentido y antisentido son asimétricas. Específicamente, en el polinucleótido bicatenario CT-103 / CT-157, la cadena antisentido tiene un grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3', mientras que la cadena sentido no tiene un grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3'. Por tanto, se sintetizó un polinucleótido bicatenario CT-210/CT-211, en el que se dejó que la cadena sentido tuviera un grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3' y se dejó que la cadena antisentido no tuviera ni un grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3', (véase la Figura 38) para examinar la actividad inhibidora de la expresión génica en función de la secuencia antisentido que no tiene ni grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3'. Como se muestra en la Figura 39, CT-210/CT-211 finalizó en una ligera reducción de la actividad en comparación con CT-103/CT-157.

En un polinucleótido bicatenario CT-169 / CT-157, la cadena antisentido tiene un grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3', mientras que la cadena sentido no tiene ninguno de ellos. Adicionalmente, comprendía 18 pares de bases debido a la delección de 1 nucleótido desde el extremo 3' de la cadena sentido (CT-169). Como en CT-103/CT-157, se sintetizó un polinucleótido bicatenario CT-210/CT-212, en el que se dejó que la cadena sentido tuviera un grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3' y se dejó que la cadena antisentido no tuviera ni un grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3', (véase la Figura 38) para comparar, con CT-169/CT-157, la actividad inhibidora de la expresión génica en función de la secuencia antisentido que no tiene ni grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3'.

20 Como se muestra en la Figura 39, CT-210 / CT-212 tenía una actividad significativamente reducida en comparación con CT-169 / CT-157. Esto demuestra que, entre polinucleótidos bicatenarios que tienen 18 pares de bases que constan de una cadena de polinucleótido que tiene un grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3 que está truncada por 1 nucleótido, una cadena de polinucleótido que tiene una grupo fosfato en el extremo 5' y una estructura saliente en el extremo 3' tiene actividad inhibidora de la expresión génica, pero una hebra de polinucleótido que no tiene un grupo fosfato en el extremo 5' ni una estructura saliente en el extremo 3' no tiene actividad inhibidora de la expresión génica.

25 (h) Comparación de la actividad basada en la sustitución de ADN por el nucleótido en el extremo 5' del polinucleótido bicatenario asimétrico

30 Un polinucleótido bicatenario asimétrico CT-169 / CT-157 tiene 2'-O-metiluridina en el extremo 5' de la cadena antisentido (CT-157). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicatenarios CT-169/CT-243, CT-169/CT-244, CT-169/CT-245 y CT-169/CT-226 en los que la 2' -O-metiluridina en el extremo 5' en la cadena antisentido (CT-157) se sustituyó por un ADN (véase la Figura 40).

35 Como se muestra en la Figura 41, CT-169/CT-243, CT-169/CT-244 y CT-169/CT-245 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente a CT-169/CT-157 y CT-001/CT-005. Adicionalmente, CT-169/CT-246 inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana más fuertemente que CT-169/CT-157 y CT-001/CT-005.

40 (i) Comparación de la actividad basada en la diferencia en la secuencia de nucleótidos del resto saliente en 3' de la cadena sentido del polinucleótido bicatenario asimétrico

45 Un polinucleótido bicatenario asimétrico CT-169 / CT-157 tiene una secuencia dimérica que consiste en timidina y 2'-O-metiluridina en el resto saliente en el extremo 3' de la hebra antisentido. La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicatenarios CT-169/CT-205, CT-169/CT-247, CT-169/CT-248 y CT-169/CT-249 en los que se convirtió la secuencia dimérica del resto saliente en la cadena antisentido (CT-157) (véase la Figura 42).

50 Como se muestra en la Figura 43, CT-169/CT-205, CT-169/CT-247 y CT-169/CT-249 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente a CT-169/CT-157 y CT-001/CT-005. Adicionalmente, CT-169/CT-248 inhibió la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana más fuertemente que CT-169/CT-157 y CT-001/CT-005.

55 (j) Comparación de la actividad basada en la sustitución de ADN por el nucleótido en el extremo 5' de la cadena antisentido del polinucleótido bicatenario asimétrico y diferencia en la secuencia de nucleótidos del resto saliente en 3'

Un polinucleótido biciatenario asimétrico CT-169 / CT-246 tiene timidina en el extremo 5' de la cadena antisentido (CT-246). La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos biciatenarios CT-169/CT-253, CT-169/CT-254, CT-169/CT-255, CT-169/CT-256, CT-169/CT-257 y CT-169/CT-258 en los que se convirtió la secuencia dimérica en el resto saliente en 3' de la cadena antisentido (CT-246) (véase la Figura 44).

Como se muestra en la Figura 45, CT-169/CT-253, CT-169/CT-254, CT-169/CT-255, CT-169/CT-256, CT-169/CT-257, y CT-169/CT-258 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente o mayor que CT-001/CT-005.

Por otra parte, la intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos biciatenarios CT-169 / CT-264, CT-169 / CT-265, CT-169 / CT-266 y CT-169 / CT-267 en los que el ADN como un nucleótido en el extremo 5' en la cadena antisentido (CT-246) se ha sustituido por 2'-desoxiuridina, 2'-desoxicitidina, o 5-metil-2' desoxicitidina y la secuencia dimérica del resto saliente en el extremo 3' (véase la Figura 46).

Como se muestra en la Figura 47, CT-169/CT-264, CT-169/CT-265, CT-169/CT-266 y CT-169/CT-267 inhibieron fuertemente la expresión del gen de la  $\beta$ -catenina humana a un nivel equivalente o mayor que CT-001/CT-005.

**15 Ejemplo de Ensayo 3. Ensayo sobre la producción de IFN- $\alpha$  de las células mononucleares periféricas utilizando ARNip**

(a) Sin el uso de reactivo de transfección

Se prepararon células mononucleares periféricas de personas sanas mediante centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Paque. Las células mononucleares periféricas humanas preparadas ( $2 \times 10^5$  células / pocillo) se cultivaron durante 24 horas en la presencia de un polinucleótido biciatenario utilizando una placa de 96 pocillos, e IFN- $\alpha$  en el sobrenadante recogido se analizó usando un kit de ELISA (Human IFN- $\alpha$  ELISA Kit, Pestka Biomedical Laboratories, Inc.). Se usaron varios polinucleótidos biciatenarios como una solución que contiene Polil:C (Sigma-Aldrich Corp.): 2  $\mu$ g/ml, imiquimod (Invivogen):  $10^{-5}$  M, ARNss 40 (Invivogen): 2  $\mu$ g/ml, ARNss41 (Invivogen): 2  $\mu$ g/ml, ODN 2336 (Invivogen):  $10^{-5}$  M, ODN 2336 control (Invivogen):  $10^{-5}$  M, y uno de ARNip biciatenario no modificado CT-106/041, polinucleótido biciatenario CT-103/157 o polinucleótido biciatenario CT-169/157:  $10^{-7}$  –  $10^{-5}$  M.

Como se muestra en la Figura 48, se observó producción de IFN- $\alpha$  para el ARNip no modificado CT-106/041 a  $10^{-5}$  M y, no obstante, no se observó para los polinucleótidos biciatenarios CT-103/157 y CT-169/157. Este resultado muestra que los polinucleótidos de doble cadena pueden reducir la producción de IFN- $\alpha$  y proporcionar un polinucleótido con menos reacciones adversas.

(b) Con el uso de reactivo de transfección

Se prepararon células mononucleares periféricas de personas sanas mediante centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Paque. Las células mononucleares periféricas humanas preparadas ( $1,1 \times 10^5$  células / pocillo) se cultivaron durante 24 horas en la presencia de un polinucleótido biciatenario utilizando una placa de 24 pocillos, e IFN- $\alpha$  en el sobrenadante recogido se analizó usando un kit de ELISA (Human IFN- $\alpha$  ELISA Kit, Pestka Biomedical Laboratories, Inc.). Cuando se usó un reactivo de transfección, los polinucleótidos biciatenarios (CT-103/157 y CT-169/157) y (CT-106/041) descritos en los ejemplos y los ejemplos de Referencia se mezclaron por separado con antelación con Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corporation), y cada mezcla se añadió a la solución de cultivo celular. Una solución que contiene polil: C (Sigma-Aldrich Corp.): 2  $\mu$ g/ml, imiquimod (Invivogen):  $10^{-5}$  M, ARNss 40 (Invivogen): 2  $\mu$ g/ml, ARNss41 (Invivogen): 2  $\mu$ g/ml, ODN 2336 (Invivogen):  $10^{-5}$  M y ODN 2336 control (Invivogen): Se usó  $10^{-5}$  M como compuesto estándar sin el uso del reactivo de transfección. Una solución de ARNip sin modificar CT-106/041, el polinucleótido biciatenario CT-103/157, o el polinucleótido de doble cadena CT-169/157:  $10^{-7}$  M se analizó usando el reactivo de transfección.

Como se muestra en la Figura 49, se observó producción de IFN- $\alpha$  para el ARNip no modificado CT-106/041 no se observó para los polinucleótidos biciatenarios CT-103/157 y CT-169/157. Esto muestra que los polinucleótidos de los presentes ejemplos pueden reducir potencialmente la producción de IFN- $\alpha$  y proporcionar un polinucleótido con menos reacciones adversas.

**Ejemplo de ensayo 4. Ensayo sobre la resistencia a la RNasa**

50 pmol de cada uno de los polinucleótidos biciatenarios CT-106/CT-041, CT-105/CT-111, CT-001/CT-005, CT-091/CT-092, CT-095/CT-096, CT-097/CT-098, CT-099/CT-100, CT-001/CT-092 y CT-104/CT-110 (véase la Figura 18) se llevaron al volumen total de 14,5  $\mu$ l con tampón RNase One (Tris-HCl 10 mM a pH 7,5, EDTA 5 mM, DTT 200 mM, acetato de sodio 200 mM, Promega) y se trataron a 37 °C mediante la adición de 5 U de RNase One (0,5  $\mu$ l, Promega).

De cada solución de reacción se tomó una alícuota de 4  $\mu$ l después de n lapso de 3 horas y 20 horas, suplementado con 1,0  $\mu$ l de una solución de carga (50 % de glicerol, EDTA 1 mM a pH 8,0, 0,25 % de azul bromofenol, 0,25 % de

xileno cianol FF) y se almacenó a –20 °C hasta su análisis.

Para analizar la reacción de degradación del polinucleótido bicatenario mediante RNase One, la muestra se sometió a electroforesis en poliacrilamida al 20 % (1x Tris–Borato–EDTA, 200 V, 2 horas) y se tiñó con SYBR Gold (Invitrogen Corp.). Se usaron marcadores de tipo escalera del ARNip fabricados por TAKARA BIO INC. como marcadores que indican los tamaños de los ácidos nucleicos bicatenarios. El gel teñido se visualizó con el sistema Molecular Imager FX fluorescente Imager (fabricado por Bio–Rad Laboratories Inc.).

CT–105/CT–111 en el que todos los nucleótidos que constituyen el polinucleótido bicatenario compuesto por ADN o fue degradado por la RNasa (Figura 19). No obstante, CT–105/ CT–111 no inhibió la expresión de β–catenina, como se muestra en el Ejemplo de Ensayo 1.

CT–106/CT–041 en el que todos los nucleótidos que constituyen el polinucleótido bicatenario consistían en ARN y CT–001/005 en el que la región dúplex consistía en ARN o 2’–O–metil ARN exhibieron inhibición de la expresión de la β–catenina, como se muestra en el ejemplo de ensayo 1, y fueron degradados fácilmente por la RNasa (véase la Figura 19).

Por otro lado, el ARN bicatenario (CT–104/CT–110) que tiene ADN en las proximidades del extremo 3' de la cadena sentido y el extremo 5' de la cadena antisentido, que se obtuvo mediante un procedimiento de modificación usado en el documento WO2003/044188, también fue degradado fácilmente por la RNasa. Adicionalmente, un ácido nucleico bicatenario (CT–001/CT–092) que tiene una cadena sentido que comprende ARN o 2’–O–metil ARN y una cadena antisentido que comprende ADN o 2’–O–metil ARN, que se obtuvo mediante un procedimiento de modificación de la región dúplex usado en el documento WO2004/044136, también fue fácilmente degradado por la RNasa.

Por el contrario, la RNasa degradó solo ligeramente el CT–099 / CT–100 correspondiente a una forma en la que los ARN en CT–001 / CT–005 estaban parcialmente sustituidos por ADN. La RNasa no degradó CT–095/CT–096 y CT–097/CT–098 que tenían sustitución adicional por ADN y CT–091/CT–092 que tenían sustitución completa de ARN por ADN.

#### **Ejemplo de ensayo 5**

La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica se comparó entre los polinucleótidos bicatenarios del siguiente modo de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1.

(a) Comparación de la actividad basada en la diferencia en la posición de modificación de ADN y 2’–O–metil ARN en el polinucleótido bicatenario asimétrico

Las actividades inhibidoras de un polinucleótido bicatenario CT–169/CT–157, CT–288/CT–289 en el que las secuencias de modificaciones de ADN y de 2’–O–metil ARN estaban alteradas, y CT–288 / CT–157 y CT–169 / CT–289 en los que las combinaciones de las cadenas sentido y antisentido en CT–169 / CT–157 y CT–288–289 CT estaban alteradas (véase la Figura 50) sobre la expresión del gen de la β–catenina humana se muestran en la Figura 51. CT–169 / CT–157 y CT–288 / CT–157 inhibieron la expresión génica con más fuerza que CT–288/CT–289 y CT–169/CT–289.

(b) Actividades inhibidoras de la expresión génica de los polinucleótidos bicatenarios dirigidos a diferentes secuencias del gen de la β–catenina humana

Las secuencias diferentes de la secuencia diana usada en los ejemplos de ensayo 1 y 2 se seleccionaron del gen de la β–catenina humana para estudiar las actividades inhibidoras de los polinucleótidos bicatenarios sobre la expresión del gen de la β–catenina humana. CT–165/CT–166 que tiene TT en el resto saliente del extremo 3' y todos los demás nucleótidos que consisten en ARN (véase la Figura 52) inhibió la expresión del gen de la β–catenina humana, como se muestra en la Figura 53. Los polinucleótidos bicatenarios CT–278/CT–279, CT–278/CT–280 y CT–278/CT–281 que consiste en 2’–O–metil ARN o ADN inhibieron la expresión del gen de la β–catenina humana, como con CT–165/CT–166.

#### **Ejemplo de ensayo 6**

La intensidad de la actividad inhibidora de la expresión génica de DDX3 se comparó entre los polinucleótidos bicatenarios del siguiente modo.

##### **(1) Transfección**

Una cepa celular NCI–H322 de cáncer de pulmón humano (derivada de carcinoma bronquioloaqueolar humano) se ajustó a una concentración de 200.000 células / ml en un medio RPMI1640 (Invitrogen Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. A continuación, la solución se sembró a una concentración de 100 µl / pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo plano (fabricado por Corning Inc.) y se cultivó a 37 °C durante 1 día con gas CO<sub>2</sub> al 5,0 %. Un reactivo de lipofección Lipofectamine RNAiMAX (fabricado por Invitrogen Corp.) a una concentración final de 0,3 µl y una solución de polinucleótido bicatenario a una concentración final de 5 nM se mezclaron en un medio RPMI1640 y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se añadió a cada pocillo y el cultivo se

continuó adicionalmente durante 3 días.

(2) PCR en tiempo real

Después de la transfección, el sobrenadante del cultivo se retiró de cada pocillo, y el ARNm se extrajo utilizando RNeasy Micro Kit (fabricado por QIAGEN). El ARNm se cuantificó mediante PCR en tiempo real del siguiente modo usando una sonda TaqMan para DDX3 (fabricada por Applied Biosystems), una sonda TaqMan para  $\beta$ -actina (fabricada por Applied Biosystems) como patrón interno y un kit de PCR en tiempo real (fabricado por QIAGEN) que contiene los reactivos necesarios para la PCR. 10  $\mu$ l de la mezcla maestro para PCR QuantiTect Probe RT-PCR, 4 – 8  $\mu$ l de agua sin RNasa y 0,2  $\mu$ l de la mezcla QuantiTect RT incluidos en el kit para PCR en tiempo real se inyectaron por pocillo de una placa para PCR de 96 pocillos (fabricado por Applied Biosystems). La solución se llevó adicionalmente a un volumen total de 20  $\mu$ l mediante la adición de 1  $\mu$ l de las sondas TaqMan y 4  $\mu$ l de la solución de ARNm extraído y se cargó en Mx3000P (fabricado por STRATAGENE), seguido de PCR en las condiciones siguientes:

Reacción de transcripción inversa a 50 °C durante 30 minutos

Activación inicial de la PCR a 95 °C durante 15 minutos

15 PCR a 94 °C durante 15 segundos

60 °C durante 1 minuto

Este ciclo de PCR se repitió 48 veces. Se preparó una curva de calibración mediante la cuantificación IV del ARNm extraído de las células tratadas solo con el reactivo de lipofección. Basándose en la curva de calibración, se cuantificaron DDX3 y  $\beta$ -actina en cada transfectante y un valor determinado dividiendo la cantidad de DDX3 por la cantidad de  $\beta$ -actina se representó en un gráfico. La PCR en tiempo real se realizó en N=3 y el EE se muestra en el gráfico (las estructuras y las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos bicatenarios se muestran en las Figuras 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 18, 20 y 21).

(3) Resultados del análisis de PCR en tiempo real

25 Un polinucleótido bicatenario natural contra el gen DDX3 humano (DDX3 ARNip n.º5) y polinucleótidos bicatenarios se estudiaron mediante PCR en tiempo real para determinar sus actividades inhibidoras sobre la expresión del gen DDX3 humano. Los polinucleótidos bicatenarios DD-016/DD-017, DD-022/DD-017, DD-022/DD-023, y DD-022/DD-024 que comprenden 2'-O-metil ARN o ADN (véase la Figura 54) inhibieron la expresión del gen DDX3 humano a un nivel equivalente al polinucleótido bicatenario natural (DDX3 ARNip n.º 5), como se muestra en la Figura 56.

30 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención podría proporcionar un polinucleótido bicatenario que es resistente a la RNasa, que se puede sintetizar a un coste bajo y que tiene un efecto de interferencia genética.

35 El polinucleótido bicatenario se puede utilizar en el análisis funcional de genes, composiciones farmacéuticas, etc. Sin embargo, el campo industrial del presente polinucleótido bicatenario no está limitado siempre que se pueda utilizar en el mismo.

Listado de secuencias

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LTD.

<120> Polinucleótidos bicatenarios

5  
<130> DSPCT-FP0917

<150> JP 2008-172174

<151> 2008-07-01

10  
<150> JP 2009-122742  
<151> 2009-05-21

<160> 116

15  
<170> PatentIn versión 3,4

<210> 1

<211> 21

20  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> CT-095

25  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (2)..(2)  
<223> cm

30  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (4)..(4)  
<223> cm

35  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (6)..(6)  
<223> 2'-O-metiladenosina

40  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (8)..(8)  
<223> 2'-O-metiladenosina

45  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (10)..(10)  
<223> um

50  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (12)..(12)  
<223> gm

55  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (14)..(14)  
<223> um

60  
<220>  
<221> base modificada  
<222> (16)..(16)

## ES 2 558 962 T3

<223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 5 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <400> 1  
 10 gcacaagaau ggaucacaat t 21  
 <210> 2  
 <211> 3720  
 <212> ADN  
 15 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (269)..(2614)  
 20 <400> 2

aggatacagc ggcttctgct	cgacttataa gagtccttg tgcggcgcca	tttaagcct	60
ctcggctctgt ggcagcagcg ttggcccgcc	cccgggagcg gagagcgagg ggaggcggag		120
acggaggaag gtctgaggag cagttcaagt ccccgccgag	ccgcccaccgc aggtcgagga		180
cggtcggact ccccgccgag gaggagctg ttccctgag	ggtatttcaa gtataccata		240
caactgttt gaaaatccag cgtggaca atg gct act caa gct gat ttg atg	Met Ala Thr Gln Ala Asp Leu Met		292
	1 5		
gag ttg gac atg gcc atg gaa cca gac aga aaa gcg gct gtt agt cac	Glu Leu Asp Met Ala Met Glu Pro Asp Arg Lys Ala Ala Val Ser His		340
10 15 20			
tgg cag caa cag tct tac ctg gac tct gga atc cat tct ggt gcc act	Trp Gln Gln Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr		388
25 30 35 40			
acc aca gct cct tct ctg agt ggt aaa ggc aat cct gag gaa gag gat	Thr Thr Ala Pro Ser Leu Ser Gly Lys Gly Asn Pro Glu Glu Asp		436
45 50 55			
gtg gat acc tcc caa gtc ctg tat gag tgg gaa cag gga ttt tct cag	Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Tyr Glu Trp Glu Gln Gly Phe Ser Gln		484
60 65 70			
tcc ttc act caa gaa caa gta gct gat att gat gga cag tat gca atg	Ser Phe Thr Gln Glu Gln Val Ala Asp Ile Asp Gly Gln Tyr Ala Met		532
75 80 85			
act cga gct cag agg gta cga gct gct atg ttc cct gag aca tta gat	Thr Arg Ala Gln Arg Val Arg Ala Ala Met Phe Pro Glu Thr Leu Asp		580
90 95 100			

## ES 2 558 962 T3

gag ggc atg cag atc cca tct aca cag ttt gat gct gct cat ccc act	628
Glu Gly Met Gln Ile Pro Ser Thr Gln Phe Asp Ala Ala His Pro Thr	
105 110 115 120	
aat gtc cag cgt ttg gct gaa cca tca cag atg ctg aaa cat gca gtt	676
Asn Val Gln Arg Leu Ala Glu Pro Ser Gln Met Leu Lys His Ala Val	
125 130 135	
gta aac ttg att aac tat caa gat gat gca gaa ctt gcc aca cgt gca	724
Val Asn Leu Ile Asn Tyr Gln Asp Asp Ala Glu Leu Ala Thr Arg Ala	
140 145 150	
atc cct gaa ctg aca aaa ctg cta aat gac gag gac cag gtg gtg gtt	772
Ile Pro Glu Leu Thr Lys Leu Leu Asn Asp Glu Asp Gln Val Val Val	
155 160 165	
aat aag gct gca gtt atg gtc cat cag ctt tct aaa aag gaa gct tcc	820
Asn Lys Ala Ala Val Met Val His Gln Leu Ser Lys Lys Glu Ala Ser	
170 175 180	
aga cac gct atc atg cgt tct cct cag atg gtg tct gct att gta cgt	868
Arg His Ala Ile Met Arg Ser Pro Gln Met Val Ser Ala Ile Val Arg	
185 190 195 200	
acc atg cag aat aca aat gat gta gaa aca gct cgt tgt acc gct ggg	916
Thr Met Gln Asn Thr Asn Asp Val Glu Thr Ala Arg Cys Thr Ala Gly	
205 210 215	
acc ttg cat aac ctt tcc cat cat cgt gag ggc tta ctg gcc atc ttt	964
Thr Leu His Asn Leu Ser His His Arg Glu Gly Leu Leu Ala Ile Phe	
220 225 230	
aag tct gga ggc att cct gcc ctg gtg aaa atg ctt ggt tca cca gtc	1012
Lys Ser Gly Gly Ile Pro Ala Leu Val Lys Met Leu Gly Ser Pro Val	
235 240 245	
gat tct gtg ttg ttt tat gcc att aca act ctc cac aac ctt tta tta	1060
Asp Ser Val Leu Phe Tyr Ala Ile Thr Thr Leu His Asn Leu Leu Leu	
250 255 260	
cat caa gaa gga gct aaa atg gca gtg cgt tta gct ggt ggg ctg cag	1108
His Gln Glu Gly Ala Lys Met Ala Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln	
265 270 275 280	
aaa atg gtt gcc ttg ctc aac aaa aca aat gtt aaa ttc ttg gct att	1156
Lys Met Val Ala Leu Leu Asn Lys Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile	
285 290 295	
acg aca gac tgc ctt caa att tta gct tat ggc aac caa gaa agc aag	1204
Thr Thr Asp Cys Leu Gln Ile Leu Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys	
300 305 310	
ctc atc ata ctg gct agt ggt gga ccc caa gct tta gta aat ata atg	1252
Leu Ile Ile Leu Ala Ser Gly Gly Pro Gln Ala Leu Val Asn Ile Met	
315 320 325	
agg acc tat act tac gaa aaa cta ctg tgg acc aca agc aga gtg ctg	1300
Arg Thr Tyr Thr Tyr Glu Lys Leu Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu	
330 335 340	

## ES 2 558 962 T3

aag gtg cta tct gtc tgc tct agt aat aag ccg gct att gta gaa gct Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala 345 350 355 360	1348
ggt gga atg caa gct tta gga ctt cac ctg aca gat cca agt caa cgt Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg 365 370 375	1396
ctt gtt cag aac tgc ttt tgg act ctc agg aat ctt tca gat gct gca Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala 380 385 390	1444
act aaa cag gaa ggg atg gaa ggt ctc ctt ggg act ctt gtt cag ctt Thr Lys Gln Glu Gly Met Glu Gly Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu 395 400 405	1492
ctg ggt tca gat gat ata aat gtc gtc acc tgc ttt gca gct gga att ctt Leu Gly Ser Asp Asp Ile Asn Val Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu 410 415 420	1540
tct aac ctc act tgc aat aat tat aag aac aag atg atg gtc tgc caa Ser Asn Leu Thr Cys Asn Asn Tyr Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln 425 430 435 440	1588
gtg ggt ggt ata gag gct ctt gtc cgt act gtc ctt cgg gct ggt gac Val Gly Gly Ile Glu Ala Leu Val Arg Thr Val Leu Arg Ala Gly Asp 445 450 455	1636
agg gaa gac atc act gag cct gcc atc tgc gct ctt cgt cat ctg acc Arg Glu Asp Ile Thr Glu Pro Ala Ile Cys Ala Leu Arg His Leu Thr 460 465 470	1684
agc cga cac caa gaa gca gag atg gcc cag aat gca gtt cgc ctt cac Ser Arg His Gln Glu Ala Glu Met Ala Gln Asn Ala Val Arg Leu His 475 480 485	1732
tat gga cta cca gtt gtc gtt aag ctc tta cac cca cca tcc cac tgg Tyr Gly Leu Pro Val Val Lys Leu Leu His Pro Pro Ser His Trp 490 495 500	1780
cct ctg ata aag gct act gtt gga ttg att cga aat ctt gcc ctt tgc Pro Leu Ile Lys Ala Thr Val Gly Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys 505 510 515 520	1828
ccc gca aat cat gca cct ttg cgt gag cag ggt gcc att cca cga cta Pro Ala Asn His Ala Pro Leu Arg Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu 525 530 535	1876
gtt cag ttg ctt gtt cgt gca cat cag gat acc cag cgc cgt acg tcc Val Gln Leu Leu Val Arg Ala His Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser 540 545 550	1924
atg ggt ggg aca cag cag caa ttt gtc gag ggg gtc cgc atg gaa gaa Met Gly Thr Gln Gln Phe Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu 555 560 565	1972
ata gtt gaa ggt tgc acc gga gcc ctt cac atc cta gct cgg gat gtt Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val 570 575 580	2020
cac aac cga att gtt atc aga gga cta aat acc att cca ttg ttt gtc	2068

His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val		
585 590 595 600		
cag ctg ctt tat tct ccc att gaa aac atc caa aga gta gct gca ggg		2116
Gln Leu Leu Tyr Ser Pro Ile Glu Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly		
605 610 615		
gtc ctc tgt gaa ctt gct cag gac aag gaa gct gca gaa gct att gaa		2164
Val Leu Cys Glu Leu Ala Gln Asp Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu		
620 625 630		
gct gag gga gcc aca gct cct ctg aca gag tta ctt cac tct agg aat		2212
Ala Glu Gly Ala Thr Ala Pro Leu Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn		
635 640 645		
gaa ggt gtg gcg aca tat gca gct gct gtt ttg ttc cga atg tct gag		2260
Glu Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ala Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu		
650 655 660		
gac aag cca caa gat tac aag aaa cgg ctt tca gtt gag ctg acc agc		2308
Asp Lys Pro Gln Asp Tyr Lys Lys Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser		
665 670 675 680		
tct ctc ttc aga aca gag cca atg gct tgg aat gag act gct gat ctt		2356
Ser Leu Phe Arg Thr Glu Pro Met Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu		
685 690 695		
gga ctt gat att ggt gcc cag gga gaa ccc ctt gga tat cgc cag gat		2404
Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp		
700 705 710		
gat cct agc tat cgt tct ttt cac tct ggt gga tat ggc cag gat gcc		2452
Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala		
715 720 725		
ttg ggt atg gac ccc atg atg gaa cat gag atg ggt ggc cac cac cct		2500
Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu His Glu Met Gly Gly His His Pro		
730 735 740		
ggt gct gac tat cca gtt gat ggg ctg cca gat ctg ggg cat gcc cag		2548
Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln		
745 750 755 760		
gac ctc atg gat ggg ctg cct cca ggt gac agc aat cag ctg gcc tgg		2596
Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp		
765 770 775		
ttt gat act gac ctg taa atcatcctt aggtaagaag tttaaaaag		2644
Phe Asp Thr Asp Leu		
780		
ccagtttggg taaaatactt ttactctgcc tacagaactt cagaaagact tgggtggtag		2704
ggggagtg gtttaggcta ttgtaaatc tgccacaaaa acaggatat actttgaaag		2764
gagatgtctt ggaacattgg aatgttctca gatttctgg tggatgtga tcatgtgtgg		2824
aagttattaa cttaatgtt tttgccaca gctttgcaa cttaatactc aaatgagtaa		2884
catttgcgtt tttaaacatt aatagcagcc tttctcttatacagctg tattgtctga		2944

acttgcattg tgattggcct gtagagttgc tgagaggcgt cgagggtgg gctggtatct 3004  
 cagaaagtgc ctgacacact aaccaagctg agtttcctat gggacaattt gaagtaaact 3064  
 ttttgttctg gtccttttg gtcgaggagt aacaatacaa atggatttg ggagtgactc 3124  
 aagaagtgaa gaatgcacaa gaatggatca caagatggaa tttatcaaac cctagccttg 3184  
 cttgttaaat ttttttttt ttttttttaa gaatatctgt aatggtactg actttgcttg 3244  
 ctttgaagta gctctttttt tttttttttt ttttttttg cagtaactgt tttttaagtc 3304  
 tctcgttagtg ttaagttata gtgaatactg ctacagcaat ttctaatttt taagaattga 3364  
 gtaatggtgt agaacactaa ttcataatca ctctaattaa ttgtaatctg aataaagtgt 3424  
 aacaattgtg tagcctttttt gtataaaata gacaaataga aaatggtcca attagttcc 3484  
 ttttaatat gcttaaaata agcaggtgga tctatttcat gttttgatc aaaaactatt 3544  
 tggatatgt atggtaggg taaatcagta agaggtgtta tttggAACt tgtttggac 3604  
 agtttaccag ttgcctttta tcccaaagtt gttgtAACt gctgtgatac gatgcttcaa 3664  
 gagaaaatgc ggttataaaaa aatggttcag aataaaactt ttaattcatt cgattg 3720

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 781

5 &lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

Met	Ala	Thr	Gln	Ala	Asp	Leu	Met	Glu	Leu	Asp	Met	Ala	Met	Glu	Pro
1															15

Asp	Arg	Lys	Ala	Ala	Val	Ser	His	Trp	Gln	Gln	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asp
															30
			20						25						

Ser	Gly	Ile	His	Ser	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Leu	Ser	Gly
															45
				35					40						

Lys	Gly	Asn	Pro	Glu	Glu	Glu	Asp	Val	Asp	Thr	Ser	Gln	Val	Leu	Tyr
															60
				50				55							

Glu	Trp	Glu	Gln	Gly	Phe	Ser	Gln	Ser	Phe	Thr	Gln	Glu	Gln	Val	Ala
															80
			65						70						

Asp	Ile	Asp	Gly	Gln	Tyr	Ala	Met	Thr	Arg	Ala	Gln	Arg	Val	Arg	Ala
															95
				85					90						

Ala	Met	Phe	Pro	Glu	Thr	Leu	Asp	Glu	Gly	Met	Gln	Ile	Pro	Ser	Thr
															110
				100				105							

ES 2 558 962 T3

Gln Phe Asp Ala Ala His Pro Thr Asn Val Gln Arg Leu Ala Glu Pro  
115 120 125

Ser Gln Met Leu Lys His Ala Val Val Asn Leu Ile Asn Tyr Gln Asp  
130 135 140

Asp Ala Glu Leu Ala Thr Arg Ala Ile Pro Glu Leu Thr Lys Leu Leu  
145 150 155 160

Asn Asp Glu Asp Gln Val Val Val Asn Lys Ala Ala Val Met Val His  
165 170 175

Gln Leu Ser Lys Lys Glu Ala Ser Arg His Ala Ile Met Arg Ser Pro  
180 185 190

Gln Met Val Ser Ala Ile Val Arg Thr Met Gln Asn Thr Asn Asp Val  
195 200 205

Glu Thr Ala Arg Cys Thr Ala Gly Thr Leu His Asn Leu Ser His His  
210 215 220

Arg Glu Gly Leu Leu Ala Ile Phe Lys Ser Gly Gly Ile Pro Ala Leu  
225 230 235 240

Val Lys Met Leu Gly Ser Pro Val Asp Ser Val Leu Phe Tyr Ala Ile  
245 250 255

Thr Thr Leu His Asn Leu Leu His Gln Glu Gly Ala Lys Met Ala  
260 265 270

Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln Lys Met Val Ala Leu Leu Asn Lys  
275 280 285

Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile Thr Thr Asp Cys Leu Gln Ile Leu  
290 295 300

Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys Leu Ile Ile Leu Ala Ser Gly Gly  
305 310 315 320

Pro Gln Ala Leu Val Asn Ile Met Arg Thr Tyr Thr Tyr Glu Lys Leu  
325 330 335

Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser  
340 345 350

ES 2 558 962 T3

Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu  
355 360 365

His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr  
370 375 380

Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala Thr Lys Gln Glu Gly Met Glu Gly  
385 390 395 400

Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ile Asn Val  
405 410 415

Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu Ser Asn Leu Thr Cys Asn Asn Tyr  
420 425 430

Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln Val Gly Gly Ile Glu Ala Leu Val  
435 440 445

Arg Thr Val Leu Arg Ala Gly Asp Arg Glu Asp Ile Thr Glu Pro Ala  
450 455 460

Ile Cys Ala Leu Arg His Leu Thr Ser Arg His Gln Glu Ala Glu Met  
465 470 475 480

Ala Gln Asn Ala Val Arg Leu His Tyr Gly Leu Pro Val Val Val Lys  
485 490 495

Leu Leu His Pro Pro Ser His Trp Pro Leu Ile Lys Ala Thr Val Gly  
500 505 510

Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys Pro Ala Asn His Ala Pro Leu Arg  
515 520 525

Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu Val Gln Leu Leu Val Arg Ala His  
530 535 540

Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser Met Gly Gly Thr Gln Gln Gln Phe  
545 550 555 560

Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala  
565 570 575

Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly  
580 585 590

Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val Gln Leu Leu Tyr Ser Pro Ile Glu

## ES 2 558 962 T3

595	600	605
Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly Val Leu Cys Glu Leu Ala Gln Asp		
610	615	620
Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu Ala Glu Gly Ala Thr Ala Pro Leu		
625	630	635
640		
Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn Glu Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ala		
645	650	655
Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu Asp Lys Pro Gln Asp Tyr Lys Lys		
660	665	670
Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser Ser Leu Phe Arg Thr Glu Pro Met		
675	680	685
Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly		
690	695	700
Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His		
705	710	720
Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu		
725	730	735
His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly		
740	745	750
Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro		
755	760	765
Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu		
770	775	780

5 <210> 4  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CT-096

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um

<220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm

5       <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
  
 10      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
  
 15      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
  
 20      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
  
 25      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
  
 30      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
  
 35      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
  
 40      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
  
 45      <400> 4  
 utgtgaucca uuctugugct t       21  
  
 <210> 5  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 50      <220>  
 <223> CT-097  
  
 <220>  
 <221> base modificada  
 55      <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
  
 <220>  
 <221> base modificada  
 60      <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
  
 <220>  
 <221> base modificada  
 65      <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

35 <400> 5  
 gcacaagaau ggaucacaat t 21

40 <220>  
 <223> CT-098

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm

55 <220> '  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um

65 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm

5       <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 10      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 15      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 20      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 25      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 30      <400> 6  
 utgtgauc ca uucuugugct t       21  
 35      <210> 7  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40      <220>  
 <223> CT-099  
 45      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 50      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 55      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 65      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm

5        <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 10      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20      <400> 7  
 gcacaagaau ggaucacaat t        21  
 25      <210> 8  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30      <220>  
 <223> CT-100  
 35      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 40      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 45      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 50      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 55      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 60      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 65      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um

5        <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

10      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm

15      <400> 8  
 utgtgaucca uucuugugct t        21

20      <210> 9  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm

30      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm

35      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

40      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

45      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> 2'-O, 4'-C-etilen-5-metiluridina

50      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm

55      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um

60      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

65      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

<400> 9  
 gcacaagaat ggaucacaat t 21

5 <210> 10  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CT-113

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

65 <400> 10  
 gcacaagaau ggaucacaat t 21  
 <210> 11  
 <211> 21

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> CT-114  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 10 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 15 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 20 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 25 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 30 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 35 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 40 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 45 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 50 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <400> 11  
 gcacaagaau ggaucacaat t 21  
 55 <210> 12  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> CT-115  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 65 <223> cm

5           <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metilcitidina  
 10          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 20          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 25          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 30          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40          <400> 12  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 45          <210> 13  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50          <220>  
 <223> CT-116  
 55          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 60          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 65          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 40                  <400> 13  
 utgtgaucca utctugugct t       21  
 45                  <210> 14  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50                  <220>  
 <223> CT-117  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 2'-O,4'-C-eten-5-metiluridina  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 35                  <400> 14  
 utgtgaucca ttctugugct t        21  
 40                  <210> 15  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45                  <220>  
 <223> CT-118  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilentimidina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilentimidina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 30                  <400> 15  
 utgtgaucca ttcttgugct t        21  
 35                  <210> 16  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-091  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)... (4)  
 <223> cm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

```

<220>
<221> base modificada
<222> (12)..(12)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (14)..(14)
<223> um
10
<220>
<221> base modificada
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-metiladenosina
15
<220>
<221> base modificada
<222> (18)... (18)
<223> 2'-O-metiladenosina
20
<400> 16
gcacaagaau ggaucacaat t 21
<210> 17
25
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
30
<223> CT-092
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
35
<223> um
<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
40
<223> gm
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
45
<223> gm
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
50
<223> um
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
55
<223> cm
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
60
<223> um
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
65
<223> cm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 20                  <400> 17  
 utgtgaucca utctugugct t       21  
 <210> 18  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25                  <220>  
 <223> CT-101  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 30                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 35                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 40                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 45                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 50                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 55                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 60                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 65                  <223> um

5           <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10           <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15           <400> 18  
 gcacaagaau ggaucacaat t           21  
 <210> 19  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20           <220>  
 <223> CT-102  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 25           <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 30           <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 35           <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 40           <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 45           <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 50           <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 55           <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 60           <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 65           <223> 2'-O-metiladenosina

	<400> 19	
	gcacaagaau ggaucacaat t	21
5	<210> 20	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> CT-107	
15	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (1)..(1)	
	<223> $\mu$ m	
20	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (3)..(3)	
	<223> gm	
25	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (5)..(5)	
	<223> gm	
30	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (7)..(7)	
	<223> um	
35	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (9)..(9)	
	<223> cm	
40	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (10)..(10)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
45	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (11)..(11)	
	<223> um	
50	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (13)..(13)	
	<223> cm	
55	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (15)..(15)	
	<223> um	
60	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (17)..(17)	
	<223> um	
65	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (19)..(19)	
	<223> cm	

	<400> 20	
	utgtgauc ca utctugugct t	21
5	<210> 21	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> CT-108	
15	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (1)..(1)	
	<223> um	
20	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (3) .. (3)	
	<223> gm	
25	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (5)..(5)	
	<223> gm	
30	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (7)..(7)	
	<223> um	
35	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (9)..(9)	
	<223> cm	
40	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (11)..(11)	
	<223> um	
45	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (13)..(13)	
	<223> cm	
50	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (15)..(15)	
	<223> um	
55	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (17)..(17)	
	<223> um	
60	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (19)..(19)	
	<223> cm	
65	<400> 21	
	utgtgauc ca utctugugct t	21
	<210> 22	
	<211> 19	

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> CT-103  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 10 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 15 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 20 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 25 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 30 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 35 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 40 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 45 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 50 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <400> 22  
 gcacaagaau ggaucacaa 19  
 55 <210> 23  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> CT-109  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 65 <223> um

5        <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (3)..(3)  
       <223> gm

10      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (5)..(5)  
       <223> gm

15      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (7)..(7)  
       <223> um

20      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (9)..(9)  
       <223> cm

25      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (11)..(11)  
       <223> um

30      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (13)..(13)  
       <223> cm

35      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (15)..(15)  
       <223> um

40      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (17)..(17)  
       <223> um

45      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (19)..(19)  
       <223> cm

50      <400> 23  
       utgtgaucca utctugugc        19

55      <210> 24  
       <211> 21  
       <212> ADN  
       <213> Secuencia artificial

60      <220>  
       <223> CT-127

65      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (2)..(2)  
       <223> cm

65      <220>  
       <221> base modificada  
       <222> (4)..(4)  
       <223> cm

5        <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 25      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> gm  
 30      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 35      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 40      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 50      <400> 24  
 gcacaagaau ggaucacaat t        21  
 <210> 25  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55      <220>  
 <223> CT-128  
 60      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 65      <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm

```

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-metiladenosina
5
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-metiladenosina
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-metiladenosina
20
<220>
<221> base modificada
<222> (10)..(10)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> gm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (12)..(12)
<223> gm
35
<220>
<221> base modificada
<222> (14)..(14)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-metiladenosina
45
<220>
<221> base modificada
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-metiladenosina
50
<400> 25
gcacaagaau ggaucacaat t      21
55
<210> 26
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-129
65
<220>
<221> base modificada
<222> (2)..(2)
<223> cm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> gm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> gm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <400> 26  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 65                  <210> 27  
 <211> 21  
 <212> ADN

5                   <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-130  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> gm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <400> 27  
 gcacaagaau ggaucacaat       21  
 <210> 28  
 <211> 21  
 <212> ADN

5                   <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-131  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> um  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <400> 28

gcacaagaau ggaucacaat t 21  
 5 <210> 29  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CT-132  
 15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> cm  
 25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> 2'-O-4'-C-etilenadenosina  
 35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 55 <400> 29  
 gcacaagaat ggaucacaat t 21  
 60 <210> 30  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>  
 <223> CT-133

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45                  <400> 30  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 50                  <210> 31  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-134  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm

5           <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 10          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metiluridina  
 20          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> gm  
 25          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 30          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35          <400> 31  
 gcacaagaat ggaucacaat t       21  
 40          <210> 32  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45          <220>  
 <223> CT-135  
 50          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 55          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> cm  
 60          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 65          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metiluridina  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> gm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30                  <400> 32  
 gcacaagaat ggaucacaat t       21  
 <210> 33  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35                  <220>  
 <223> CT-137  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 40                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 45                  <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metilcitidina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 50                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 55                  <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 60                  <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metiluridina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 65                  <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <400> 33  
 gcacaagaat ggaucacaat t       21  
 <210> 34  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25                  <220>  
 <223> CT-136  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 30                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 35                  <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metilcitidina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 40                  <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 45                  <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 50                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 55                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 60                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 65                  <223> 2'-O-metiladenosina

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10                  <400> 34  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 15                  <210> 35  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20                  <220>  
 <223> CT-138  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilen-5-metilcitidina  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> gm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <400> 35  
 gcacaagaat ggaucacaat t       21  
 <210> 36  
 <211> 21

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> CT-119  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 20 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 25 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 30 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 35 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 45 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 50 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19).. (19)  
 55 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <400> 36  
 gcacaagaat ggatcacaat t 21  
 60 <210> 37  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>  
 <223> CT-120

```

<220>
<221> base modificada
<222> (2) .. (2)
<223> um
5
<220>
<221> base modificada
<222> (4) .. (4)
<223> um
10
<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-metiladenosina
15
<220>
<221> base modificada
<222> (8)..(8)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (10) .. (10)
<223> 2'-O-metiladenosina
25
<220>
<221> base modificada
<222> (12)..(12)
<223> um
30
<220>
<221> base modificada
<222> (14) .. (14)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (16)..(16)
<223> gm
40
<220>
<221> base modificada
<222> (18) .. (18)
<223> gm
45
<400> 37
tugugatcca tucutgtgct t      21
50
<210> 38
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> CT-097S
60
<220>
<221> base modificada
<222> (2) .. (2)
<223> cm
65
<220>
<221> base modificada
<222> (4)..(4)
<223> cm

```

5           <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 20          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 25          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 30          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35          <400> 38  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 40          <210> 39  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45          <220>  
 <223> CT-098S  
 50          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> um  
 55          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm  
 60          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 65          <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 30                  <400> 39  
 utgtgauc ca uucuugugct t       21  
 35                  <210> 40  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-139  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O,4'-C-etilenadenosina  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

```

<220>
<221> base modificada
<222> (12)..(12)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (14)..(14)
<223> um
10
<220>
<221> base modificada
<222> (16) .. (16)
<223> 2'-O-metiladenosina
15
<220>
<221> base modificada
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-metiladenosina
20
<400> 40
gcacaagaau ggaucacaat t      21
25
<210> 41
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
30
<220>
<223> CT-141
35
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um
<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
40
<223> gm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
50
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
55
<220>
<221> base modificada
<222> (9) .. (9)
<223> cm
60
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
65
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 20                  <400> 41  
 utgtgaucca utctugugct t       21  
 <210> 42  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25                  <220>  
 <223> CT-140  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 30                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 35                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 40                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 45                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 50                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 55                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 60                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 65                  <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <400> 42  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 <210> 43  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25                  <220>  
 <223> CT-114L  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 30                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 35                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 40                  <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 45                  <223> 2'-O,4'-C-metilenadenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 50                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12) .. (12)  
 55                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 60                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 65                  <223> 2'-O-metiladenosina

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10                  <400> 43  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 15                  <210> 44  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20                  <220>  
 <223> CT-001  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. 14)  
 <223> um  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <400> 44  
 gcacaagaau ggaucacaat t       21  
 <210> 45  
 <211> 21

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> CT-005  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 15 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 25 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 30 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 35 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 45 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 50 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 55 <223> cm  
 <400> 45  
 uugugaucca uucuugugct t 21  
 60 <210> 46  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>  
 <223> CT-106

<400> 46  
 gcacaagaau ggaucacaau u 21  
 5 <210> 47  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CT-041  
 <400> 47  
 uugugaucca uucuugugcu u 21  
 15 <210> 48  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CT-104  
 <400> 48  
 gcacaagaau ggatcacaat t 21  
 25 <210> 49  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CT-110  
 <400> 49  
 35 ttgtgatcca uucuugugct t 21  
 <210> 50  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-105  
 <400> 50  
 45 gcacaagaat ggatcacaat t 21  
 <210> 51  
 <211> 21  
 50 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-111  
 55 <400> 51  
 ttgtgatcca ttcttgct t 21  
 <210> 52  
 60 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65 <223> CT-155

```

<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> um
5
<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
15
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
20
<220>
<221> base modificada
<222> (9) .. (9)
<223> cm
25
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
30
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19)..(19)
<223> cm
45
<400> 52
utgtgaucca utctugugcu t      21
50
<210> 53
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> CT-156
60
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> um
65
<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (20)..(20)  
 <223> um  
 45                  <400> 53  
 utgtgaucca utctugugcu t       21  
 50                  <210> 54  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-157  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7).. (7)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> um  
 45                  <400> 54  
 utgtgaucca utctugugct u       21  
 50                  <210> 55  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-158  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> um  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 45                  <400> 55  
 utgtgaucca utctugugcu u       21  
 50                  <210> 56  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-159  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

```

<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
10
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
15
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
20
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
25
<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um
30
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
40
<220>
<221> base modificada
<222> (20) .. (20)
<223> um
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21) .. (21)
<223> um
50
<400> 56
utgtgaucca utctugugcu u      21
55
<210> 57
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-160
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9) .. (9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<400> 57
utgtgauccttcttugugctt u 21
50
<210> 58
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
55
<220>
<223> CT-161
60
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> um
65
<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 40                  <400> 58  
 utgtgaucca utctugugcu u       21  
 45                  <210> 59  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50                  <220>  
 <223> CT-162  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (20)..(20)  
 <223> um  
 40                  <400> 59  
 utgtgaucca utctugugcu u       21  
 45                  <210> 60  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50                  <220>  
 <223> CT-169  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> cm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30                  <400> 60  
 gcacaagaau ggaucaca        18  
 35                  <210> 61  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-170  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <400> 61  
 gcacaagaau ggaucac           17  
 25                  <210> 62  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

	<400> 62	
	gcacaagaau ggaauca	16
5	<210> 63	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> CT-172	
15	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (1)..(1)	
	<223> cm	
20	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (3) .. (3)	
	<223> cm	
25	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (5) .. (5)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
30	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (7) .. (7)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
35	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (9) .. (9)	
	<223> um	
40	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (11)..(11)	
	<223> gm	
45	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (13)..(13)	
	<223> um	
50	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (15) .. (15)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
55	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (17)..(17)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
	<400> 63	
	cacaagaaug gaucacaa	18
60	<210> 64	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> CT-173	

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <400> 64  
 acaagaauugg aucacaa           17  
 45                  <210> 65  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50                  <220>  
 <223> CT-174  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> cm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> gm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 30                  <400> 65  
 caagaaugga ucacaa        16  
 35                  <210> 66  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-175  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> cm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> um  
 70                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 20                  <400> 66  
 cacaagaaug gaucaca        17  
 25                  <210> 67  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> cm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> um  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

<400> 67  
 cacaagaaug gaucac 16

5 <210> 68  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CT-177

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> um

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> gm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

<400> 68  
 cacaagaaug gaucac 16

55 <210> 69  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> CT-204

65 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> um
50
<400> 69
utgtgaucca utctugugca u      21
55
<210> 70
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-205
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9) .. (9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17) .. (17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> um
50
<400> 70
utgtgaucca utctugugcg u      21
55
<210> 71
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-206
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> um
50
<400> 71
utgtgaucca utctugugcc u      21
55
<210> 72
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-207
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19)..(19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-metiladenosina
50
<400> 72
utgtgaucca utctugugct a      21
55
<210> 73
<211> 21
<212> ADN
<213> Artificial
60
<220>
<223> CT-208
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19)..(19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> gm
50
<400> 73
utgtgaucca utctugugct g      21
55
<210> 74
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-209
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3) .. (3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19)..(19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21) .. (21)
<223> cm
50
<400> 74
utgtgaucca utctugugct c      21
55
<210> 75
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-221
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-metiladenosina

```

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21) .. (21)
<223> um
50
<400> 75
atgtgaucca utctugugct u      21
55
<210> 76
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-222
65
<220>
<221> base modificada
<222> (1)..(1)
<223> gm

```

```

<220> base modificada
<221> (3) .. (3)
<223> gm

5  <220>
<221> base modificada
<222> (5) .. (5)
<223> gm

10 <220>
<221> base modificada
<222> (7)..(7)
<223> um

15 <220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm

20 <220>
<221> base modificada
<222> (11)..(11)
<223> um

25 <220>
<221> base modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm

30 <220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um

35 <220>
<221> base modificada
<222> (17) .. (17)
<223> um

40 <220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm

45 <220>
<221> base modificada
<222> (21) .. (21)
<223> um

50 <400> 76
gtgtgaucca utctugugct u      21
<210> 77
<211> 21
55 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CT-223

60 <220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> cm

65 <220>

```

```

<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm

5  <220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm

10 <220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um

15 <220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm

20 <220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um

25 <220>
<221> base modificada
<222> (13) .. (13)
<223> cm

30 <220>
<221> base modificada
<222> (15) .. (15)
<223> um

35 <220>
<221> base modificada
<222> (17) .. (17)
<223> um

40 <220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm

45 <220>
<221> base modificada
<222> (21) .. (21)
<223> um

50 <400> 77
ctgtgauccttcttugugct u      21

      <210> 78
      <211> 20
55  <212> ADN
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> CT-202

60  <220>
<221> base modificada
<222> (1) .. (1)
<223> um

65  <220>

```

<221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> um

45 <400> 78  
 utgtgaucca utctugugtu 20

<210> 79  
 <211> 20

50 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-203

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> gm

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> gm

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> um

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> cm

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> um

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> cm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> um

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> cm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (20)..(20)  
 <223> um

40 <400> 79  
 tgtgauc cau tctugugctu 20

<210> 80  
 <211> 21

45 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-210

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> gm

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> gm

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> gm

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> cm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> cm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

40 <400> 80  
 gcacaagaat ggatcacaat u 21  
 <210> 81  
 <211> 19

45 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-211

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> um

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> cm

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> um

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> gm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> gm

30 <400> 81  
 tugugatcca tucutgtgc 19

<210> 82  
 <211> 18

35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-212

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> um

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> cm

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> um

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14)..(14)  
 <223> um

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> gm

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> gm

20 <400> 82  
 tugugatcca tucutgtg 18

<210> 83  
 <211> 21

25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-243

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

15 <400> 83  
 atgtgaucca utctugugct u 21

<210> 84  
 <211> 21  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-244

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

10 <400> 84  
 gtgtgaucca utctugugct u 21

<210> 85

<211> 21

15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CT-245

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm

65 <220>

<221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

5 <400> 85  
 ctgtgaucca utctugugct u 21

10 <210> 86  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> CT-246

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm

65 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

<400> 86

ttgtgaucca utctugugct u 21

<210> 87

<211> 21

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> CT-247

<220>

<221> base modificada

<222> (1) .. (1)

<223> um

15

<220>

<221> base modificada

<222> (3)..(3)

<223> gm

20

<220>

<221> base modificada

<222> (5) .. (5)

<223> gm

25

<220>

<221> base modificada

<222> (7) .. (7)

<223> um

30

<220>

<221> base modificada

<222> (9) .. (9)

<223> cm

35

<220>

<221> base modificada

<222> (11) .. (11)

<223> um

40

<220>

<221> base modificada

<222> (13)..(13)

<223> cm

45

<220>

<221> base modificada

<222> (15)..(15)

<223> um

50

<220>

<221> base modificada

<222> (17)..(17)

<223> um

55

<220>

<221> base modificada

<222> (19)..(19)

<223> cm

60

<220>

<221> base modificada

<222> (21) .. (21)

<223> 2'-O-metiladenosina

65

<400> 87

	utgtgaucca utctugugcg a	21
	<210> 88	
	<211> 21	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> CT-248	
10	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (1) .. (1)	
	<223> um	
15	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (3) .. (3)	
	<223> gm	
20	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (5) .. (5)	
	<223> gm	
25	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (7)..(7)	
	<223> um	
30	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (9) .. (9)	
	<223> cm	
35	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (11)..(11)	
	<223> um	
40	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (13) .. (13)	
	<223> cm	
45	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (15)..(15)	
	<223> um	
50	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (17)..(17)	
	<223> um	
55	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (19) .. (19)	
	<223> cm	
60	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (21) .. (21)	
	<223> gm	
65	<400> 88	

utgtgaucca utctugugcg g 21  
 <210> 89  
 <211> 21  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-249  
 10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> um  
 15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> cm  
 65 <400> 89

utgtgaucga utctugugcg c 21  
 <210> 90  
 <211> 21  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CT-253  
 10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm  
 40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um  
 60 <400> 90  
 ttgtgaucga utctugugcg u 21  
 <210> 91  
 65 <211> 21  
 <212> ADN

5                   <213> Artificial  
 <220>  
 <223> CT-254  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 55                  <400> 91  
 ttgtgaucca utctugugcg a       21  
 60                  <210> 92  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65                  <220>  
 <223> CT-255

```

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm
5
<220>
<221> base modificada
<222> (5)..(5)
<223> gm
10
<220>
<221> base modificada
<222> (7) .. (7)
<223> um
15
<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm
20
<220>
<221> base modificada
<222> (11) .. (11)
<223> um
25
<220>
<221> base modificada
<222> (13) .. (13)
<223> cm
30
<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> um
35
<220>
<221> base modificada
<222> (17)..(17)
<223> um
40
<220>
<221> base modificada
<222> (19) .. (19)
<223> cm
45
<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> gm
50
<400> 92
tttgaucca utctugugcg g      21
55
<210> 93
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CT-256
65
<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> gm

```

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)... (11)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> cm  
 45                  <400> 93  
 ttgtgaucca utctugugcg c       21  
 50                  <210> 94  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-257  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40                  <400> 94  
 ttgtgaucca utctugugca a       21  
 45                  <210> 95  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50                  <220>  
 <223> CT-258  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> um  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> gm  
 35                  <400> 95  
 ttgtgaucca utctugugca g       21  
 40                  <210> 96  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45                  <220>  
 <223> CT-264  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> gm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um  
 30                  <400> 96  
 utgtgaucca utctugugct u       21  
 35                  <210> 97  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-265  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 2'-deoxy-5-methylcytidine  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> um  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> um  
 30                  <400> 97  
 ctgtgaucctt utctugugct u       21  
 35                  <210> 98  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-266  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> um  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> gm  
 30                  <400> 98  
 ctgtgaucca utctugugcg g       21  
 <210> 99  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35                  <220>  
 <223> CT-267  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 40                  <223> 2'-desoxi-5-metilcitosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 45                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 50                  <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 55                  <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 60                  <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 65                  <223> um

5                   <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm  
 10                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> gm  
 30                  <400> 99  
 ctgtgaucca utctugugcg g       21  
 35                  <210> 100  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Secuencia artificial  
 40                  <220>  
 <223> CT-125  
 45                  <400> 100  
 gcacaagaau ggaucacaa       19  
 50                  <210> 101  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Secuencia artificial  
 55                  <220>  
 <223> CT-126  
 60                  <400> 101  
 uugugaucca uucuugugc       19  
 65                  <210> 102  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)

<223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 5 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 10 <222> (7) .. (7)  
 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 15 <222> (9)..(9)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 20 <222> (11) .. (11)  
 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 25 <222> (13)..(13)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 30 <222> (15)..(15)  
 <223> cm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 35 <222> (17)..(17)  
 <223> cm  
 <400> 102  
 gcacaagaat ggatcaca 18  
 40 <210> 103  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> CT-289  
 <220>  
 50 <221> base modificada  
 <222> (2)..(2)  
 <223> um  
 <220>  
 55 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> um  
 <220>  
 60 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 65 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)

<223> cm  
 <220>  
 5 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 <221> base modificada  
 10 <222> (12) .. (12)  
 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 15 <222> (14) .. (14)  
 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 20 <222> (16) .. (16)  
 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 25 <222> (18)..(18)  
 <223> gm  
 <220>  
 <221> base modificada  
 30 <222> (21)..(21)  
 <223> um  
 <400> 103  
 tugugatcca tucutgtgct u 21  
 35 <210> 104  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> CT-278  
 <220>  
 45 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> gm  
 <220>  
 50 <221> base modificada  
 <222> (4)..(4)  
 <223> cm  
 <220>  
 55 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 60 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> gm  
 <220>  
 65 <221> base modificada  
 <222> (10)..(10)

<223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 5 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> cm  
 <220>  
 10 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> gm  
 <220>  
 15 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 20 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <400> 104  
 25 ggacaaggaa gctgcaga 18  
 <210> 105  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CT-279  
 <220>  
 35 <221> base modificada  
 <222> (1)..(1)  
 <223> um  
 <220>  
 40 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> cm  
 <220>  
 45 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> gm  
 <220>  
 50 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 55 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 <220>  
 60 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 <220>  
 65 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)

<223> cm  
 <220>  
 5 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> um  
 <220>  
 10 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 <220>  
 15 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 <220>  
 20 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um  
 <400> 105  
 25 utctgcagct ucctugucc t u 21  
 <210> 106  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CT-280  
 <220>  
 35 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> cm  
 <220>  
 40 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 <220>  
 45 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 <220>  
 50 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> cm  
 <220>  
 55 <221> base modificada  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> um  
 <220>  
 60 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 <220>  
 65 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)

5 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um  
 10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um  
 20 <400> 106  
 ttctgcagct ucctugucc t        21  
 <210> 107  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> CT-281  
 30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> cm  
 35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm  
 40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm  
 50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um  
 55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um  
 65 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)

5 <223> um  
 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm  
 10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> gm  
 15 <400> 107  
 ttctgcagct ucctugucca g 21  
 <210> 108  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> DD-016  
 25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm  
 30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> um  
 35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> um  
 50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm  
 55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 65 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)

5                   <223> um  
 <400> 108  
 gccucagatu cgtagaaua       19  
 <210> 109  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 10                  <220>  
 <223> DD-017  
 15                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> um  
 20                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> um  
 25                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> cm  
 30                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 35                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> gm  
 40                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 2'-O-metiladenosina  
 45                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm  
 50                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> gm  
 55                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> gm  
 60                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm  
 65                  <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)

	<223> um	
5	<400> 109 21 uautctacga atctgaggct u	21
	<210> 110	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> DD-022	
15	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (2) .. (2)	
	<223> cm	
20	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (4)..(4)	
	<223> um	
25	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (6)..(6)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
30	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (8) .. (8)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
35	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (10) .. (10)	
	<223> um	
40	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (12)..(12)	
	<223> gm	
45	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (14)..(14)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
50	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (16)..(16)	
	<223> 2'-O-metiladenosina	
55	<220>	
	<221> base modificada	
	<222> (18)..(18)	
	<223> um	
60	<400> 110 gccucagatu cgtagaau	18
	<210> 111	
	<211> 21	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

<220>  
 <223> DD-023

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3)..(3)  
 <223> um

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> cm

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> gm

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> gm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> gm

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> um

55 <400> 111  
 tautctacga atctgaggct u 21

<210> 112  
 <211> 21  
 <212> ADN

60 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> DD-024

65 <220>  
 <221> base modificada

<222> (3) .. (3)  
 <223> um

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> cm

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9)..(9)  
 <223> gm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

25 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13)..(13)  
 <223> cm

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15)..(15)  
 <223> gm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (17)..(17)  
 <223> gm

40 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19)..(19)  
 <223> cm

45 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21)..(21)  
 <223> gm

50 <400> 112  
 tautctacga atctgaggca g 21

<210> 113  
 <211> 18  
 <212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-169S

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> cm

65 <220>  
 <221> base modificada

<222> (4)..(4)  
 <223> cm

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

10 <220>  
 10 <221> base modificada  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

15 <220>  
 15 <221> base modificada  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> um

20 <220>  
 20 <221> base modificada  
 <222> (12)..(12)  
 <223> gm

25 <220>  
 25 <221> base modificada  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> um

30 <220>  
 30 <221> base modificada  
 <222> (16)..(16)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

35 <220>  
 35 <221> base modificada  
 <222> (18)..(18)  
 <223> 2'-O-metiladenosina

40 <400> 113  
 40 gcacaagaau ggaucaca 18

<210> 114  
 <211> 21  
 <212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-157S

50 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> um

55 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> gm

60 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (5)..(5)  
 <223> gm

65 <220>  
 <221> base modificada

<222> (7)..(7)  
 <223> um

5 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> cm

10 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (11)..(11)  
 <223> um

15 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> cm

20 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> um

25 <220>  
 <221> base modificada ,  
 <222> (17)..(17)  
 <223> um

30 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> cm

35 <220>  
 <221> base modificada  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> um

40 <400> 114  
 utgtgaucca utctugugct u 21

<210> 115  
 <211> 21  
 <212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-165

50 <400> 115  
 ggacaaggaa gcugcagaat t 21

<210> 116  
 <211> 21

55 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CT-166

60 <400> 116  
 uucugcagcu uccuugucct t 21

## REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en un polinucleótido representado por la fórmula (I) y un polinucleótido representado por la fórmula (II) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (I)}$$

5 y

$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_r - Y - U_n - 3' \text{ (II),}$$

(a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN, y  $X$  e  $Y$  representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

(b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $q$  representa cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_q$  y  $X$  es 17 o 18,  $s$  representa un número entero de 0 o 1,  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5,  $r$  representa cualquier número entero de 3 a 9 y el número total de nucleótidos en  $(\alpha - \beta)_r$  e  $Y$  es 17 o 18;

15 (c)  $X - (\alpha - \beta)_q - \alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d)  $X - (\alpha - \beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha - \beta) - Y$  en la fórmula (II) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

20 2. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 3 e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\beta_2 - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_5 - \alpha$ , en el que  $\gamma$  representa un ARN.

25 3. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 3, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_{10}$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_8$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_5$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - \beta_8$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_6$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_4 - \beta_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_5$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 3, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste  $(\gamma - \beta)_6$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta)_6$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_5 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_4 - \alpha$ , y  $(\alpha - \beta)_5 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

30 4. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 4, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5$ ,  $\beta_6 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $\beta_4 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\beta_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

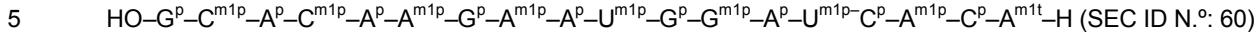
35 5. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 4, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_8$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - \beta_6$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_3 - \beta_2$ , y  $\beta_3 - (\alpha - \beta)$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 4, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_5$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta)_5$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ ,  $\alpha_6 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_3 - \alpha$ , y  $(\alpha - \beta)_4 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

40 6. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 5, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_4$ ,  $\beta_6 - (\alpha - \beta)$ ,  $\beta_4 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $\beta_2 - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$ ,  $\alpha_7$ ,  $\alpha_4 - (\alpha - \beta) - \alpha$ ,  $\alpha_2 - (\alpha - \beta)_2 - \alpha$  y  $(\alpha - \beta)_3 - \alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

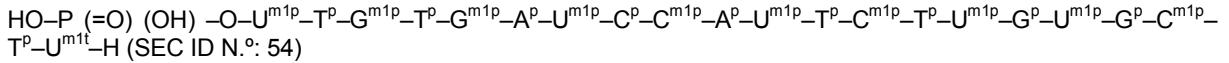
45 7. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I),  $q$  es 5, y  $X$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)_2$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - (\gamma - \beta)$ ,  $(\alpha - \beta)_4$ ,  $(\alpha - \beta) - \beta_6$ ,  $(\alpha - \beta)_2 - \beta_4$ ,  $(\alpha - \beta)_3 - \beta_2$ ,  $\beta - (\gamma - \beta)_3$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - (\gamma - \beta)_2$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - (\gamma - \beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta - (\alpha - \beta) - \beta_4$ ,  $\beta - (\alpha - \beta)_2 - \beta_2$ , y  $\beta - (\alpha - \beta)_3$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (II),  $r$  es 5, e  $Y$  es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste  $(\gamma - \beta)_4$ ,  $(\gamma - \beta)_3 - (\alpha - \beta)$ ,  $(\gamma - \beta)_2 - (\alpha - \beta)_2$ ,  $(\gamma - \beta) - (\alpha - \beta)_3$ ,  $(\alpha - \beta)_4$

$\beta_4$ ,  $\alpha_6-(\alpha-\beta)$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)_2$ ,  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $(\gamma-\beta)-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ ,  $\alpha_7$ ,  $\alpha_4-(\alpha-\beta)-\alpha$ ,  $\alpha_2-(\alpha-\beta)_2-\alpha$ , y  $(\alpha-\beta)_3-\alpha$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

8. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polinucleótido representado por la fórmula (I) consiste en la secuencia:

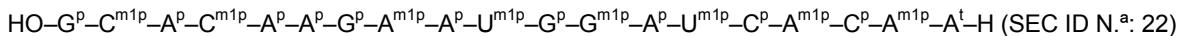


y el polinucleótido representado por la fórmula (II) consiste en la secuencia:

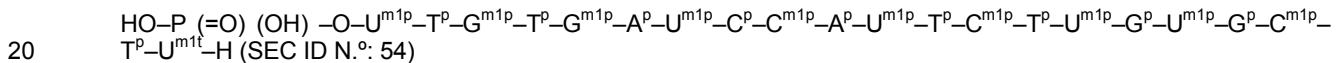


10 en las que G<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxiguanosina, C<sup>m1p</sup> es un nucleótido de citidina con una modificación de 2'-O-metilo, A<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxiadenosina, A<sup>m1p</sup> es un nucleótido de adenosina con una modificación de 2'-O-metilo, U<sup>m1p</sup> es un nucleótido de uracilo con una modificación de 2'-O-metilo, G<sup>m1p</sup> es un nucleótido de guanosina con una modificación de 2'-O-metilo, C<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxicitidina, A<sup>m1t</sup> es una adenosina con una modificación de 2'-O-metilo, T<sup>p</sup> es un nucleótido de timidina y U<sup>m1t</sup> es uridina con una modificación de 2'-O-metilo.

- 15 9. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polinucleótido representado por la fórmula (I) consiste en la secuencia:

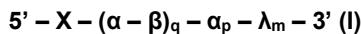


y el polinucleótido representado por la fórmula (II) consiste en la secuencia:



25 en las que G<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxiguanosina, C<sup>m1p</sup> es un nucleótido de citidina con una modificación de 2'-O-metilo, A<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxiadenosina, A<sup>m1p</sup> es un nucleótido de adenosina con una modificación de 2'-O-metilo, U<sup>m1p</sup> es un nucleótido de uracilo con una modificación de 2'-O-metilo, G<sup>m1p</sup> es un nucleótido de guanosina con una modificación de 2'-O-metilo, C<sup>p</sup> es un nucleótido de 2'-desoxicitidina, A<sup>t</sup> es una 2'-desoxiadenosina, T<sup>p</sup> es un nucleótido de timidina y U<sup>m1t</sup> es uridina con una modificación de 2'-O-metilo.

10. Un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (I) y (III) y que tiene las siguientes características (a) a (d):



y



(a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$  representan de forma idéntica o diferente un ADN o un 2'-OMeARN, U representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN, y X e Y representan un oligonucleótido que consiste en los mismos o diferentes tipos de nucleótidos seleccionados de un ADN, un ARN y un ácido nucleico modificado;

35 (b) p representa un número entero de 0 o 1, m es 0 cuando p es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando p es 1, q cualquier número entero de 3 a 9, el número total de nucleótidos en  $(\alpha-\beta)_q$  y X es 17 o 18, s representa un número entero de 0 o 1, n representa cualquier número entero de 0 a 5, r representa cualquier número entero de 3 a 9 y el número total de nucleótidos en  $\beta-\alpha)_r$  e Y es 17 o 18;

40 (c) X- $(\alpha-\beta)_q-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (I) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y

(d) X- $(\alpha-\beta)_q$  en la fórmula (I) y  $(\alpha-\beta)-Y$  en la fórmula (III) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.

45 11. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 3, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$   $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_5$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ , y  $\beta-(\alpha-\beta)_5$ , en los que  $\gamma$  representa un ARN.

50 12. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en el

polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_6$ ,  $(\beta-\gamma)_5-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_3(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\alpha)_6$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_5-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_5-\beta$ , en los que y representa un ARN.

- 5 13. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 3, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_6$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_5-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_6$ ,  $\beta_{12}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_5-\beta_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $\beta(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_4-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_5$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 3, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste  $(\beta-\gamma)_6$ ,  $(\beta-\gamma)_5-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\alpha)_6$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_5-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_5-\beta$ , en los que y representa un ARN.
- 10 14. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 15 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 4, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ , y  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ , en los que y representa un ARN.
- 20 15. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\alpha)_5$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_4-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta_6-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ , en los que y representa un ARN.
- 25 16. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 4, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_5$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_4-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_5$ ,  $\beta_{10}$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_4-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_9$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ , and  $\beta-(\alpha-\beta)_4$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 4, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_5$ ,  $(\beta-\gamma)_4-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\alpha)_5$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_3$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_4-\beta$ ,  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_3-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\gamma-\beta)_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3-\beta$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3-\beta$  y  $(\beta-\alpha)_4-\beta$ , en los que y representa un ARN.
- 30 17. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 35 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $\beta_8$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$ , y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$ , en los que y representa un ARN.
- 40 18. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\beta)-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ , y  $(\beta-\alpha)_3-\beta$ , en los que y representa un ARN.
- 45 19. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en el polinucleótido representado por la fórmula (I), q es 5, y X es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\gamma-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_3$ ,  $(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)_2$ ,  $(\alpha-\beta)_3-(\gamma-\beta)$ ,  $(\alpha-\beta)_4$ ,  $(\alpha-\beta)-\beta_6$ ,  $(\alpha-\beta)_2-\beta_4$ ,  $(\alpha-\beta)_3-\beta_2$ ,  $\beta-(\gamma-\beta)_3$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-(\gamma-\beta)_2$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-(\gamma-\beta)$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)-\beta_4$ ,  $\beta-(\alpha-\beta)_2-\beta_2$  y  $\beta-(\alpha-\beta)_3$ ; y en el polinucleótido representado por la fórmula (III), r es 5, e Y es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $(\beta-\gamma)_4$ ,  $(\beta-\gamma)_3-(\beta-\alpha)$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)_2$ ,  $(\beta-\gamma)-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\beta-\alpha)_4$ ,  $\beta_6-(\beta-\alpha)$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)_2$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_3$ ,  $(\gamma-\beta)_3-\beta$ ,  $(\beta-\gamma)_2-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $(\beta-\beta)-(\beta-\alpha)_2-\beta$ ,  $\beta_7$ ,  $\beta_4-(\beta-\alpha)-\beta$ ,  $\beta_2-(\beta-\alpha)_2-\beta$ , y  $(\beta-\alpha)_3-\beta$ , en los que y representa un ARN.
- 50 20. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, en el que en los polinucleótidos representados por las fórmulas (I), (II) y (III), q es 9, el número de nucleótidos en X es 0, p y m son 0, r es 9 y el número de nucleótidos en Y es 0.
- 55 21. Un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (IV) y (V) y que tiene las siguientes características (a) a (d):

$$5' - X - (\alpha - \beta)_9 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (IV)}$$

y

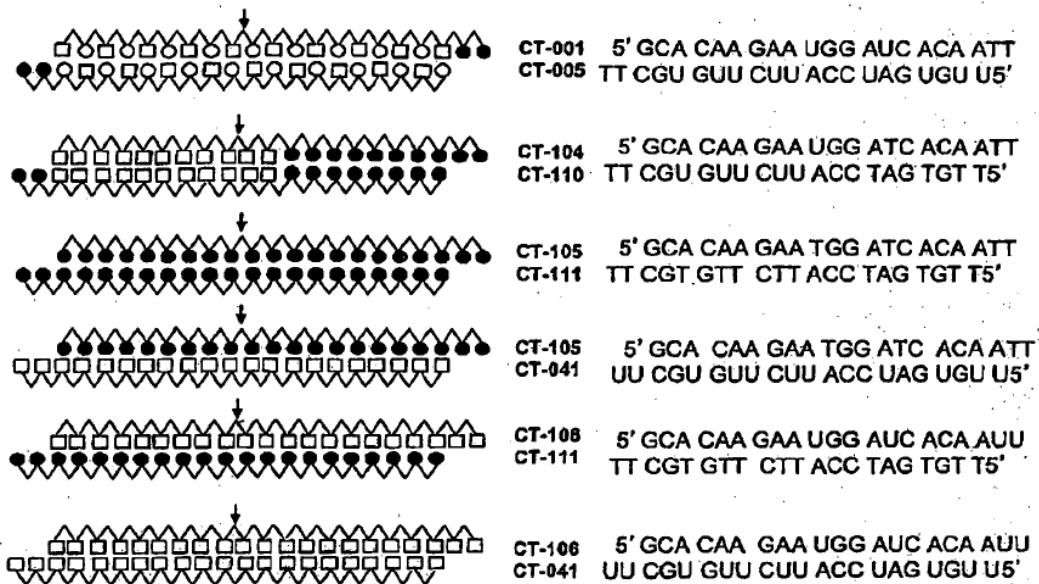
$$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_9 - \alpha_p - 3' \text{ (V) ,}$$

- (a)  $\beta$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN y  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;
- 5 (b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $s$  representa un número entero de 0 o 1 y  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5;
- (c)  $(\alpha-\beta)_9-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (IV) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y
- (d)  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (IV) y  $(\alpha-\beta)_9$  en la fórmula (V) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.
- 10 22. Un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo, que consiste en polinucleótidos representados por las fórmulas (VI) y (VII) y que tiene las siguientes características (a) a (d):
- $$5' - \beta - (\alpha - \beta)_8 - \alpha_p - \lambda_m - 3' \text{ (VI)}$$
- y
- $$5' - \delta_s - (\alpha - \beta)_8 - (\alpha - \beta) - U_n - 3' \text{ (VII)},$$
- 15 (a)  $\alpha$  y  $\beta$  representan de forma diferente un ADN o un 2'-OMeARN,  $\delta$  y  $\lambda$ , representan de forma idéntica o diferente ADN o un 2'-OMeARN y  $U$  representa de forma idéntica o diferente cualquier nucleótido seleccionado de un ADN, un ARN y un 2'-OMeARN;
- (b)  $p$  representa un número entero de 0 o 1,  $m$  es 0 cuando  $p$  es 0 y representa cualquier número entero de 0 a 5 cuando  $p$  es 1,  $s$  representa un número entero de 0 o 1 y  $n$  representa cualquier número entero de 0 a 5;
- 20 (c)  $\beta-(\alpha-\beta)_8-\alpha_p$  en el polinucleótido representado por la fórmula (VI) tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a un gen diana; y
- (d)  $(\alpha-\beta)_8$  en la fórmula (VI) y  $(\alpha-\beta)_8$  en la fórmula (VII) tienen secuencias de nucleótidos complementarias entre sí.
- 25 23. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que  $\alpha$  es un ADN y  $\beta$  es un 2'-OMeARN.
24. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 23, en el que  $\lambda_m$  y  $U_n$  son de forma idéntica o diferente cualquiera de: ADN que tienen una base timina, una base adenina o una base guanina; o 2'-OMeARN que tienen una base uracilo, una base adenina o una base guanina.
- 30 25. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 24, en el que  $m$  es 0 y  $n$  es 2.
26. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 25, en el que  $p$  y  $m$  son 0,  $s$  es 1 y  $n$  es 2.
- 35 27. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 19 o 23, como dependiente de las reivindicaciones 1 a 19 o 24 a 26, como dependiente de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 19, en el que cualquiera o todos de 1 a 4 restos de 2'-OMeARN de X e Y están sustituidos por un ENA o un 2',4'-BNA/LNA.
28. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 19 o 23, como dependiente de las reivindicaciones 1 a 19 o 24 a 26, como dependiente de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 19 o 27, en el que cualquiera o todos de 1 a 4 restos de ADN de X e Y están sustituidos por un ARN, un ENA o un 2',4'-BNA/LNA.
- 40 29. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que los nucleótidos están unidos entre sí a través de un enlace fosfodiéster o fosforotioato.
30. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 29, en el que al menos uno de los polinucleótidos tiene un extremo 5' fosforilado.
- 45 31. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 30, en el que la cadena antisentido tiene un extremo 5' fosforilado.
32. Una composición farmacéutica que comprende un polinucleótido bicatenario o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 como principio activo.

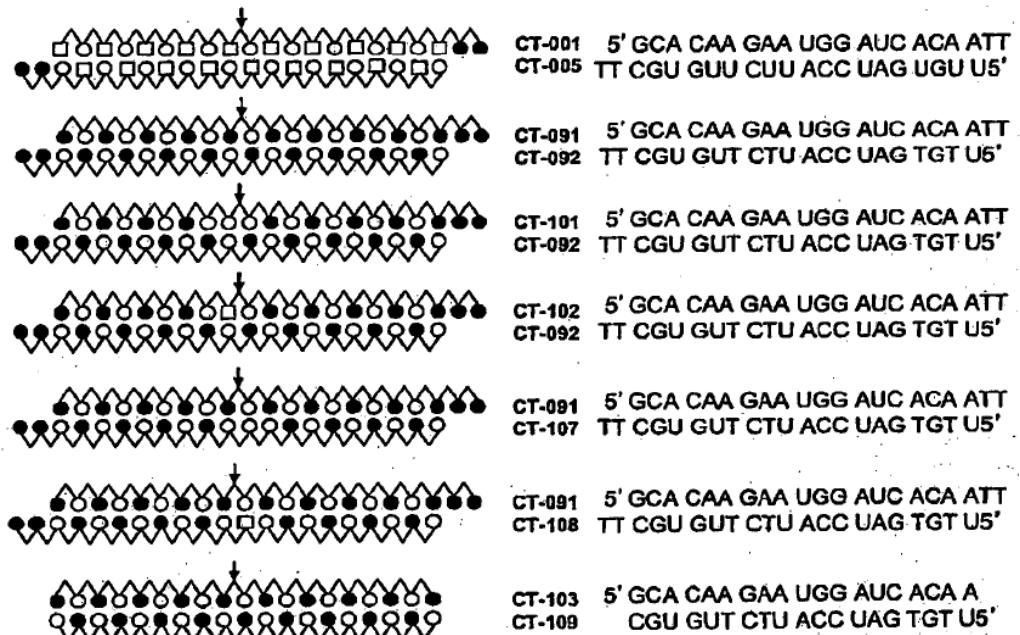
33. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo seleccionado de las reivindicaciones 1 a 31, para su uso en un procedimiento para inhibir la expresión de un gen diana, que comprende administrar el polinucleótido bicatenario o una sal del mismo a un mamífero.
34. El polinucleótido bicatenario o una sal del mismo seleccionado de las reivindicaciones 1 a 31, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad.

5

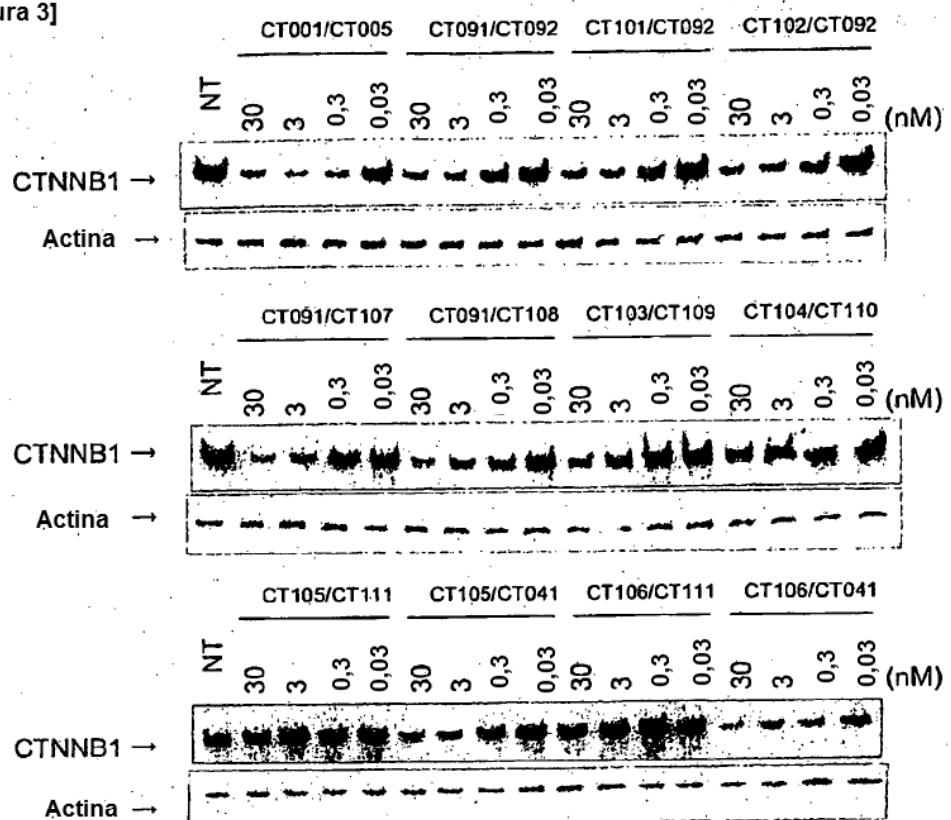
[Figura 1]



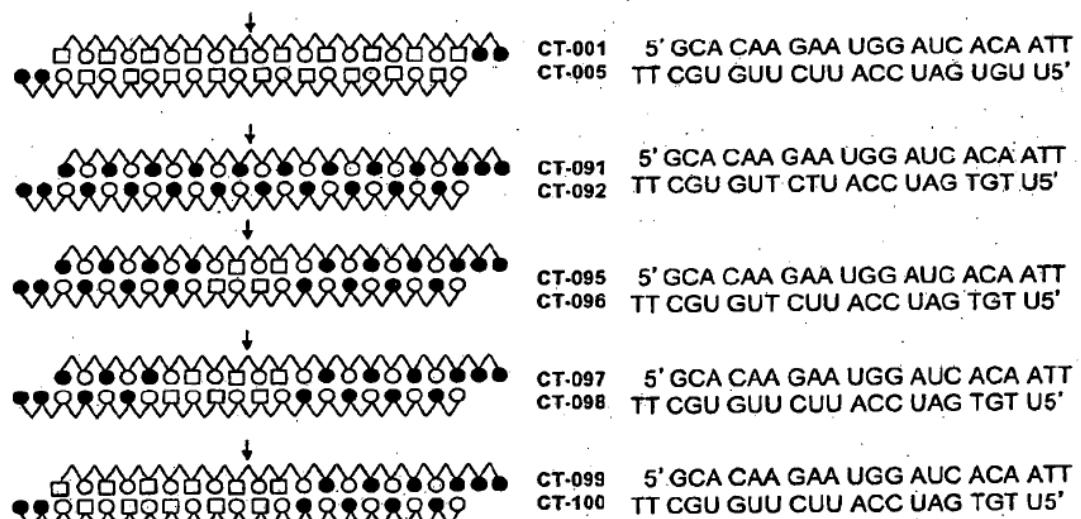
[Figura 2]



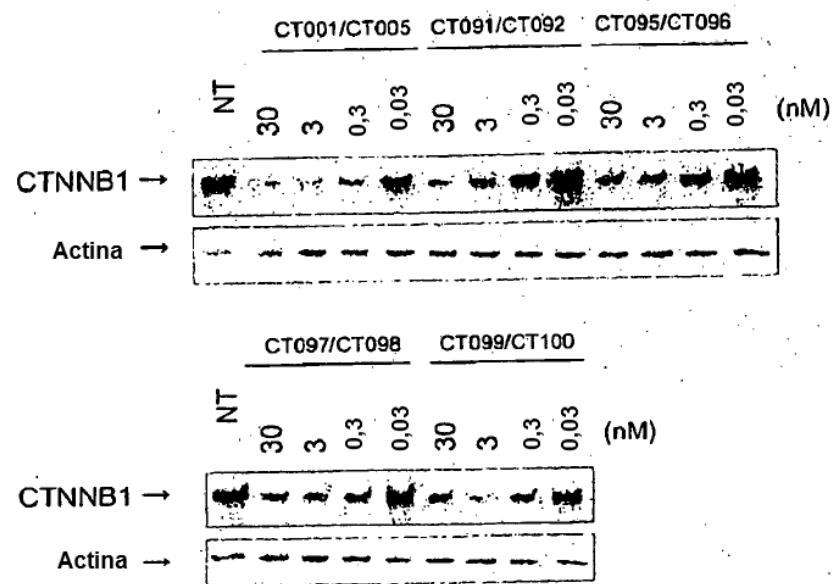
[Figura 3]



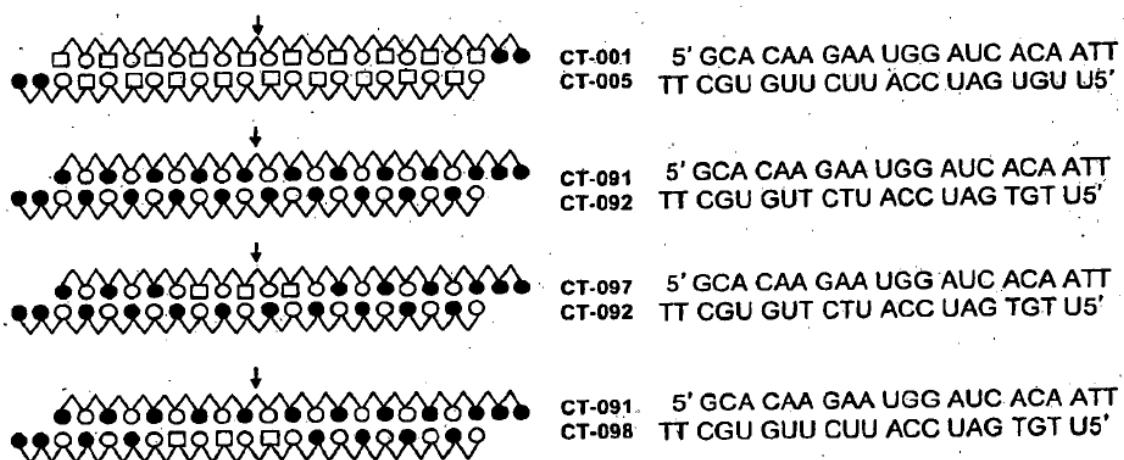
[Figura 4]



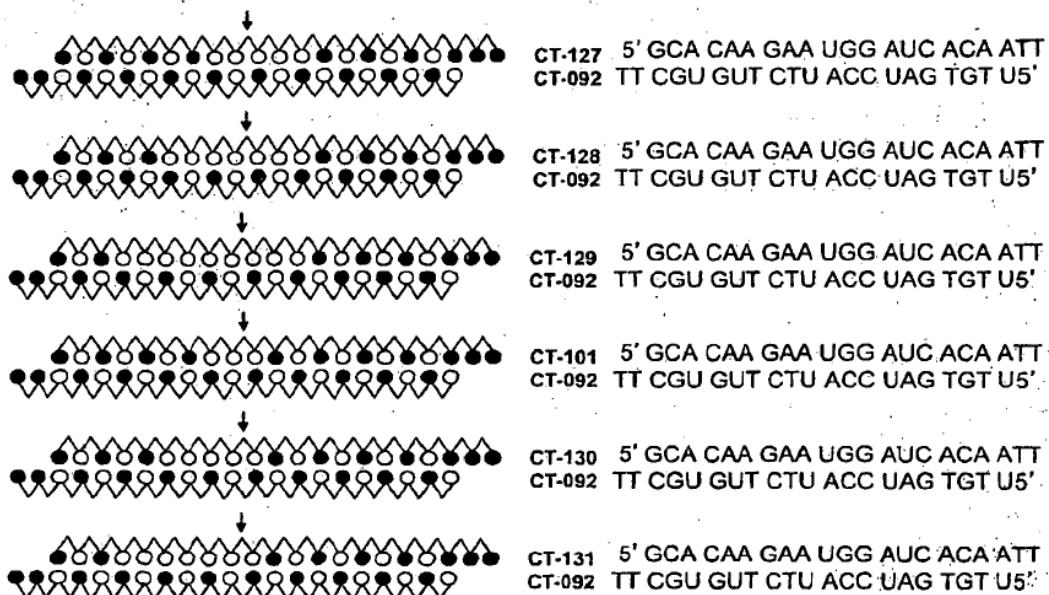
[Figura 5]



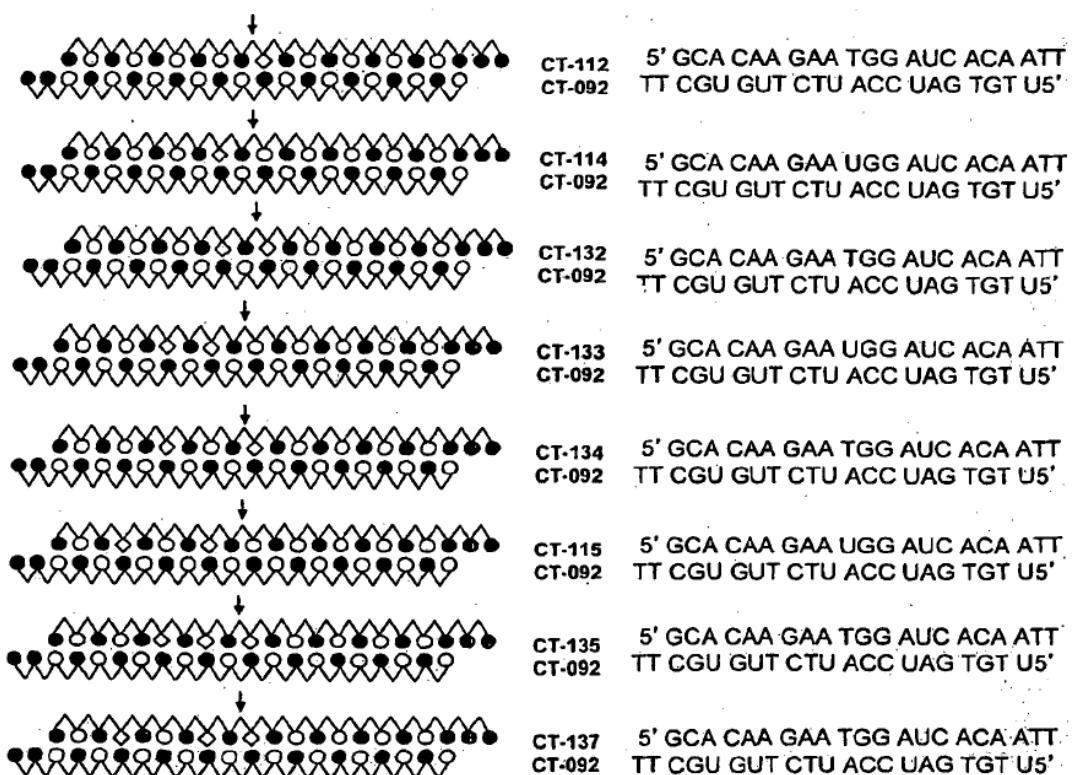
[Figura 6]



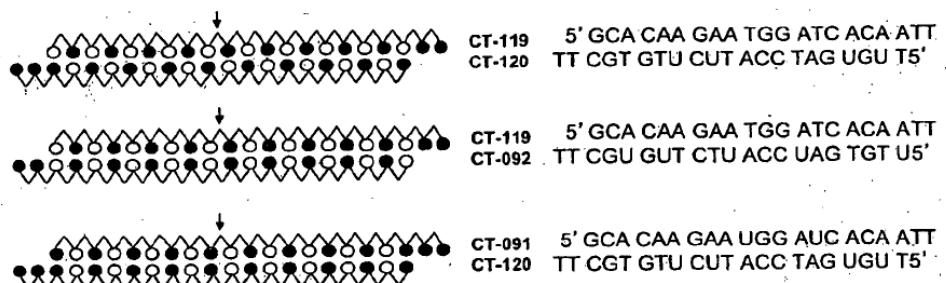
[Figura 7]



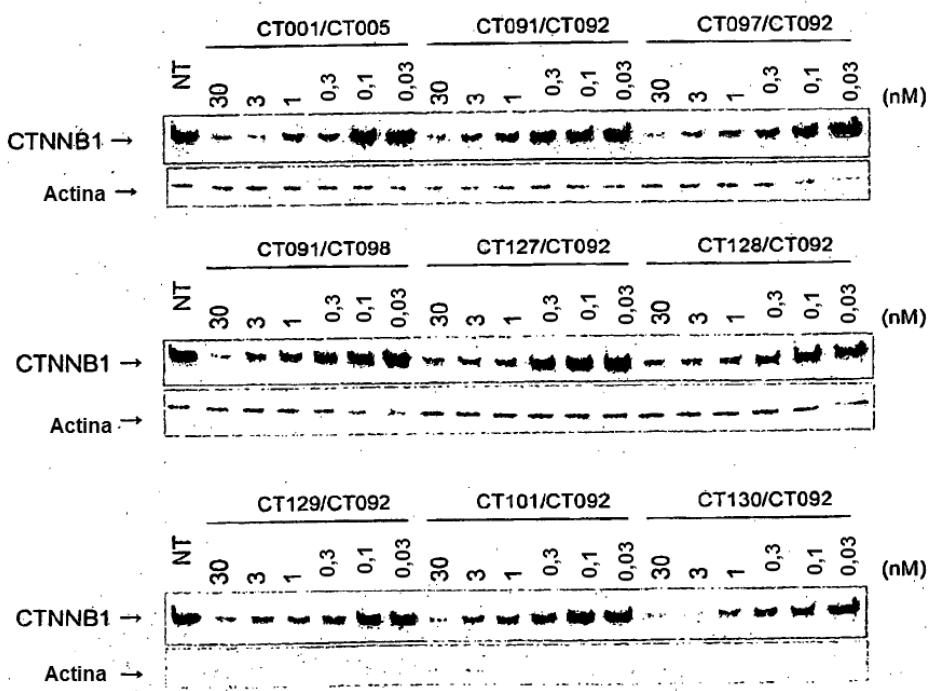
[Figura 8]



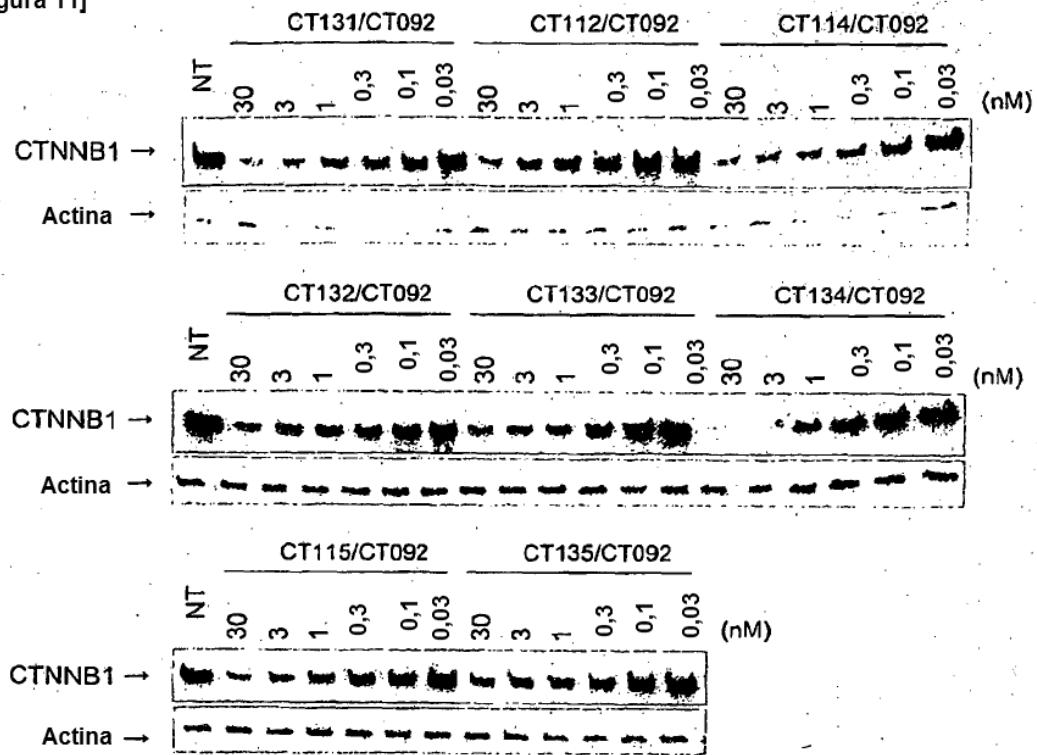
[Figura 9]



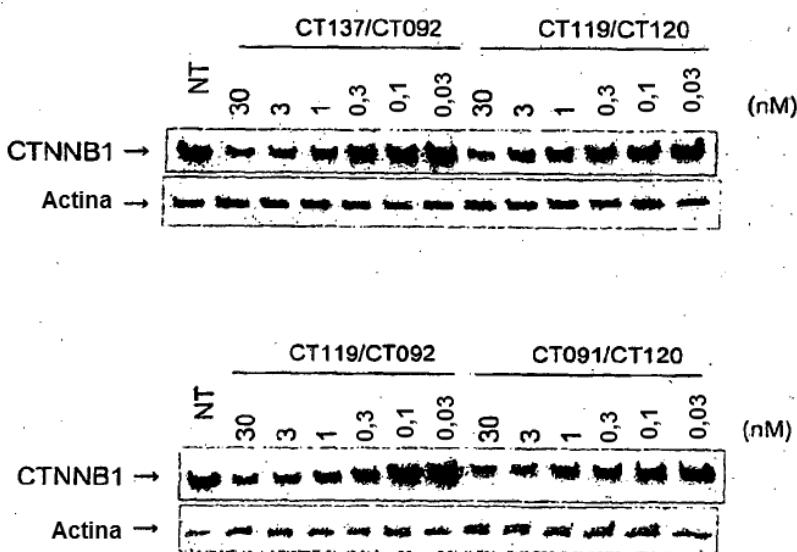
[Figura 10]



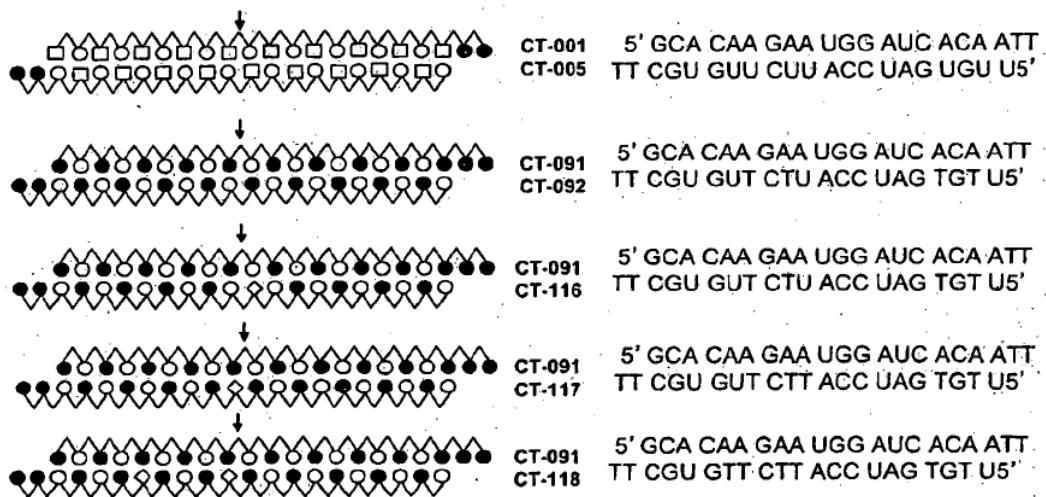
[Figura 11]



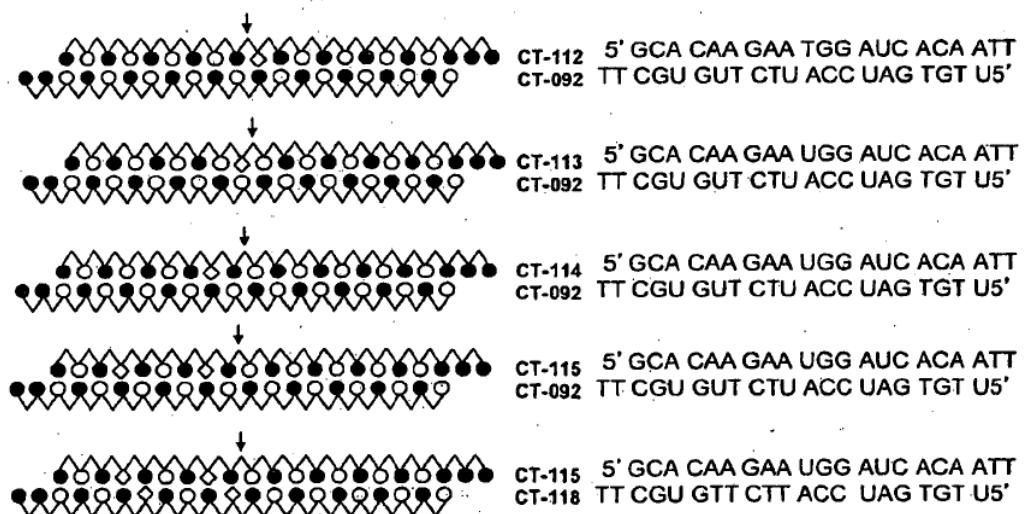
[Figura 12]



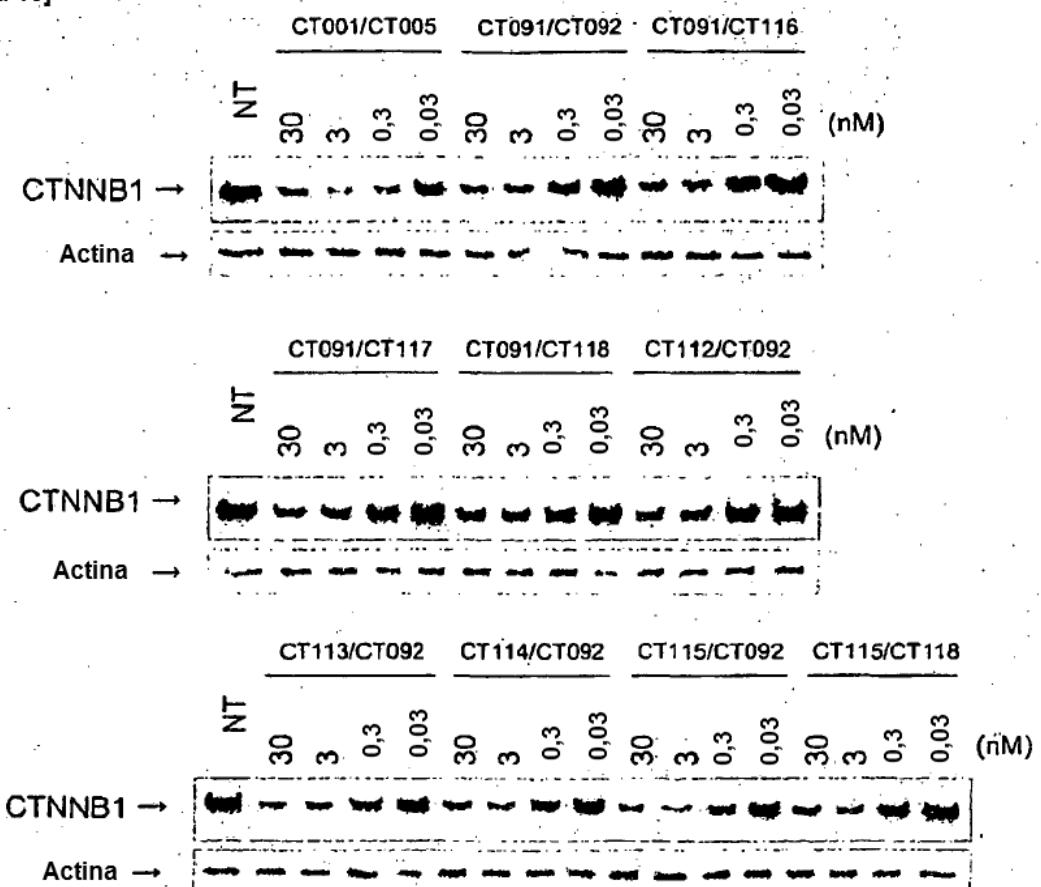
[Figura 13]



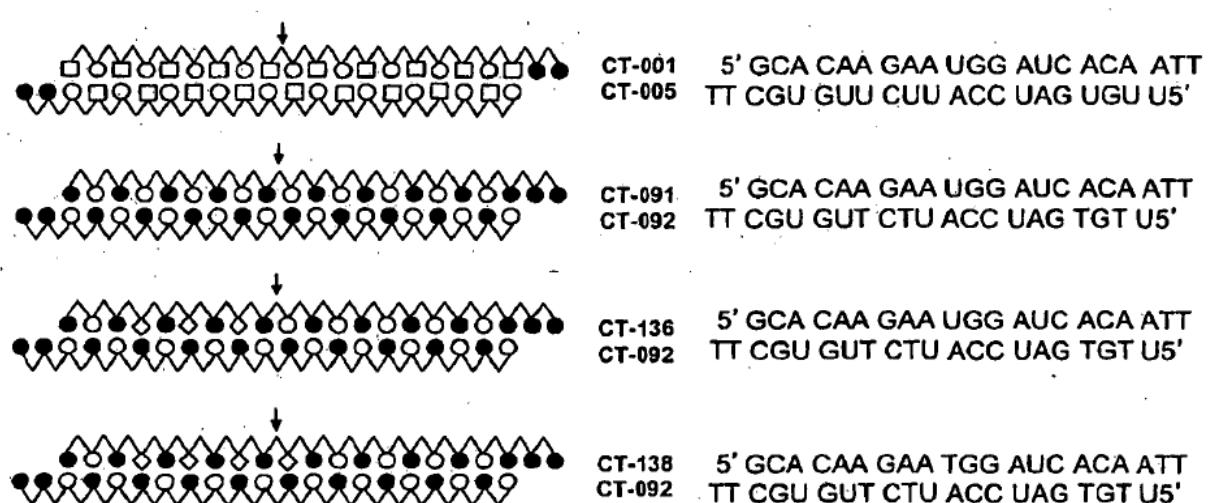
[Figura 14]



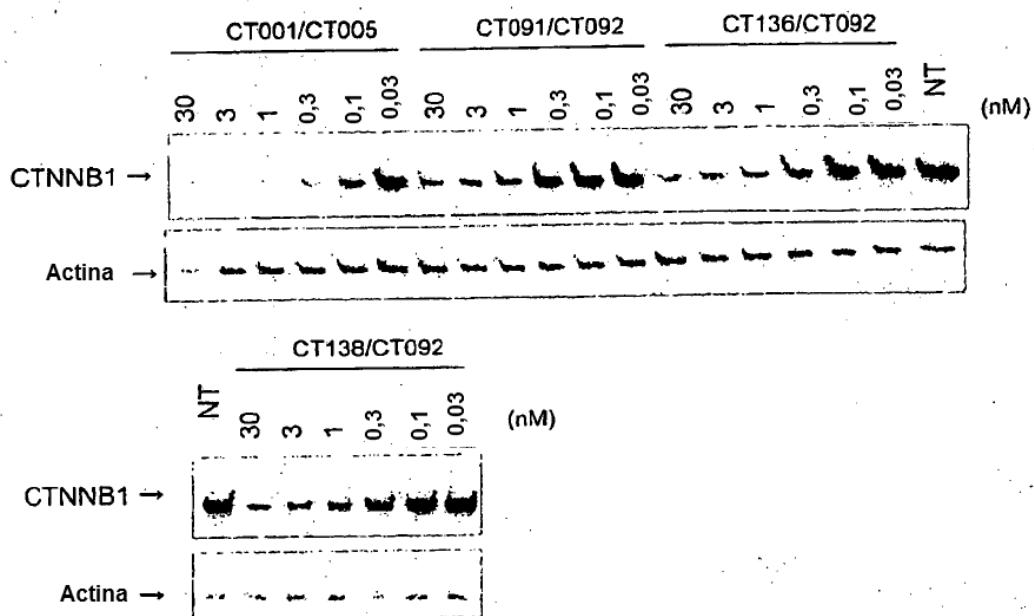
[Figura 15]



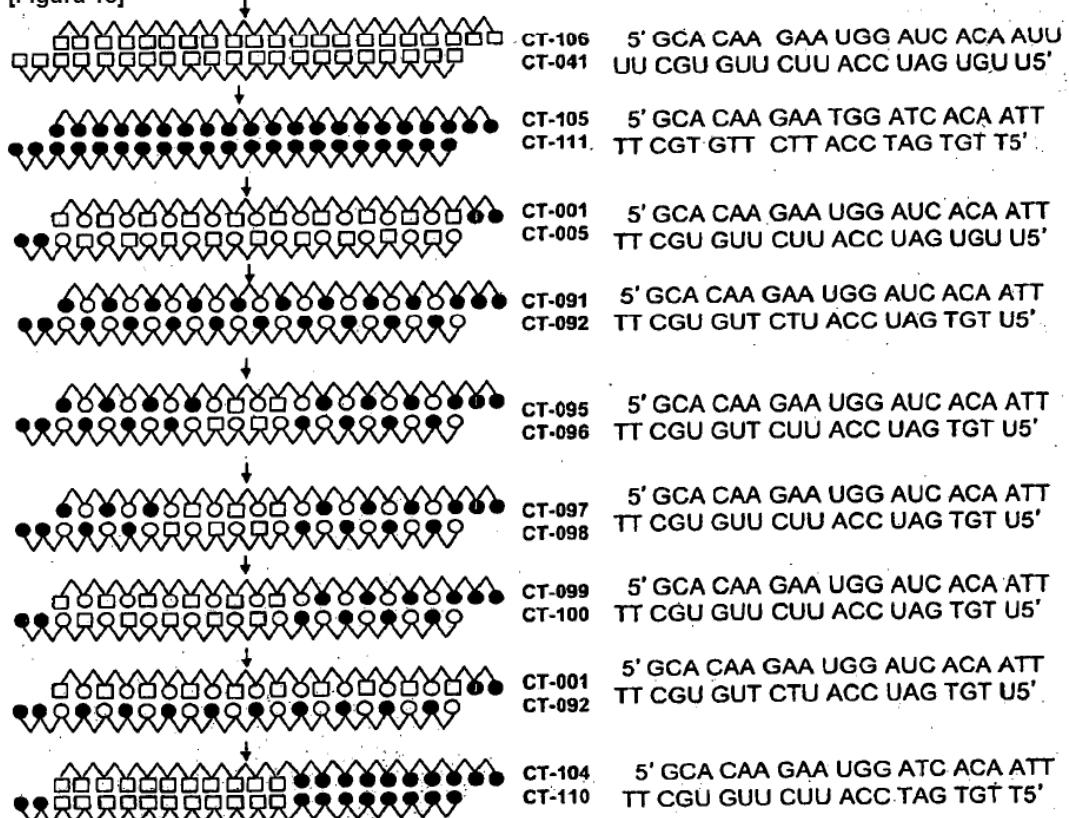
[Figura 16]



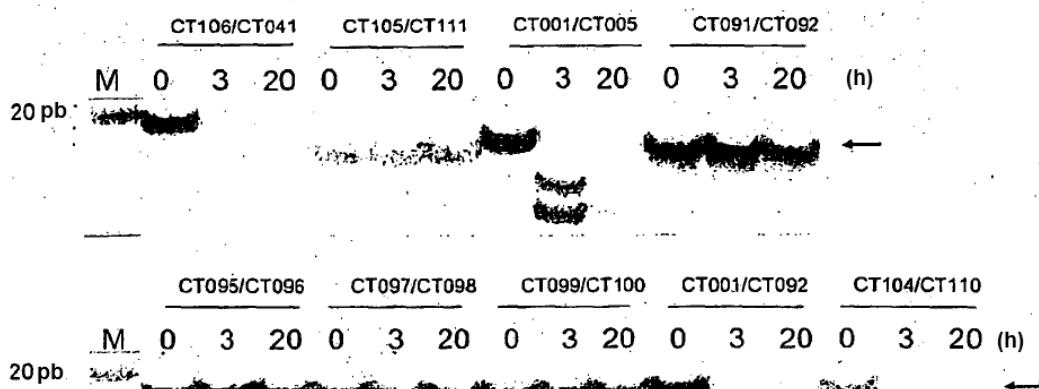
[Figura 17]



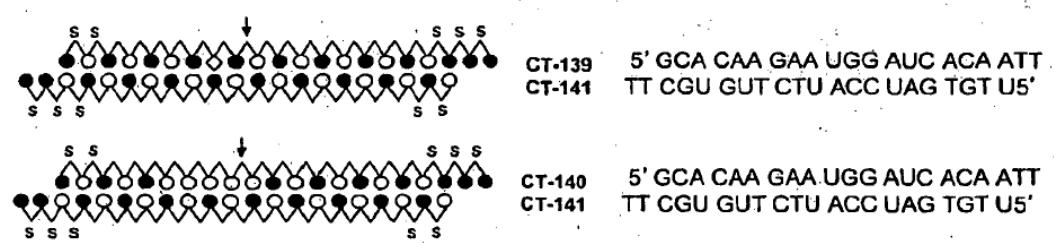
[Figura 18]



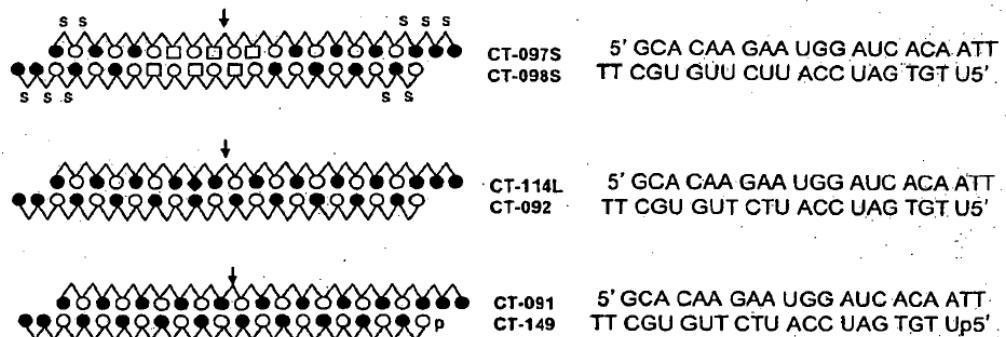
[Figura 19]



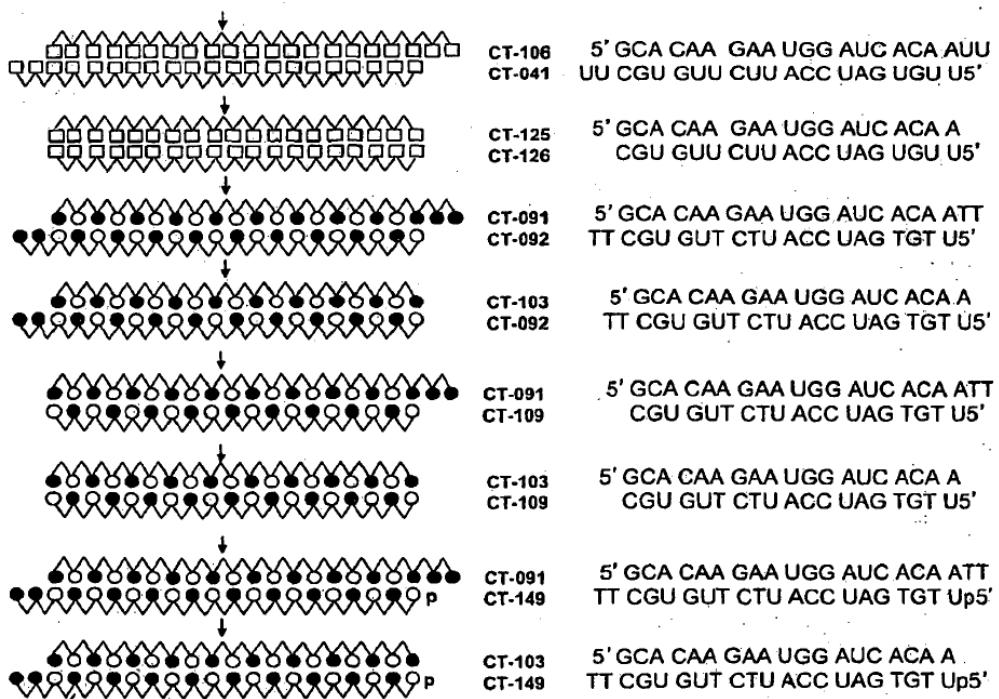
[Figura 20]



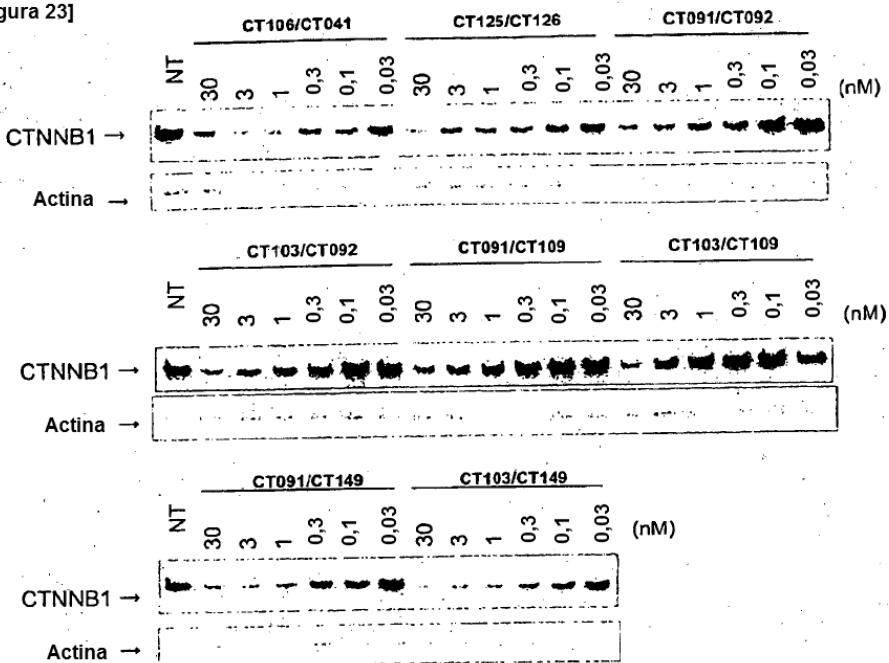
[Figura 21]



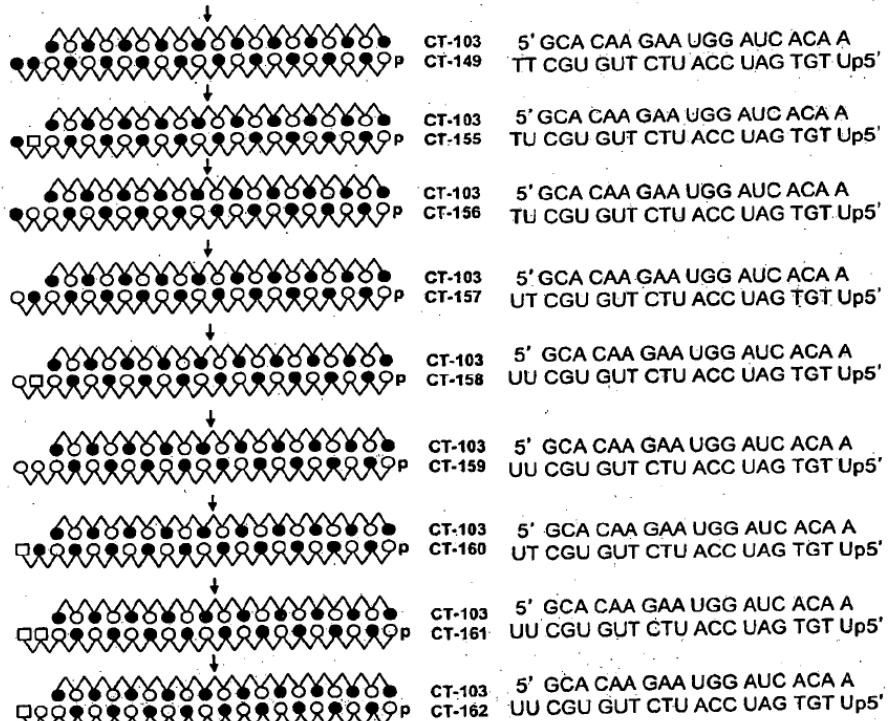
[Figura 22]



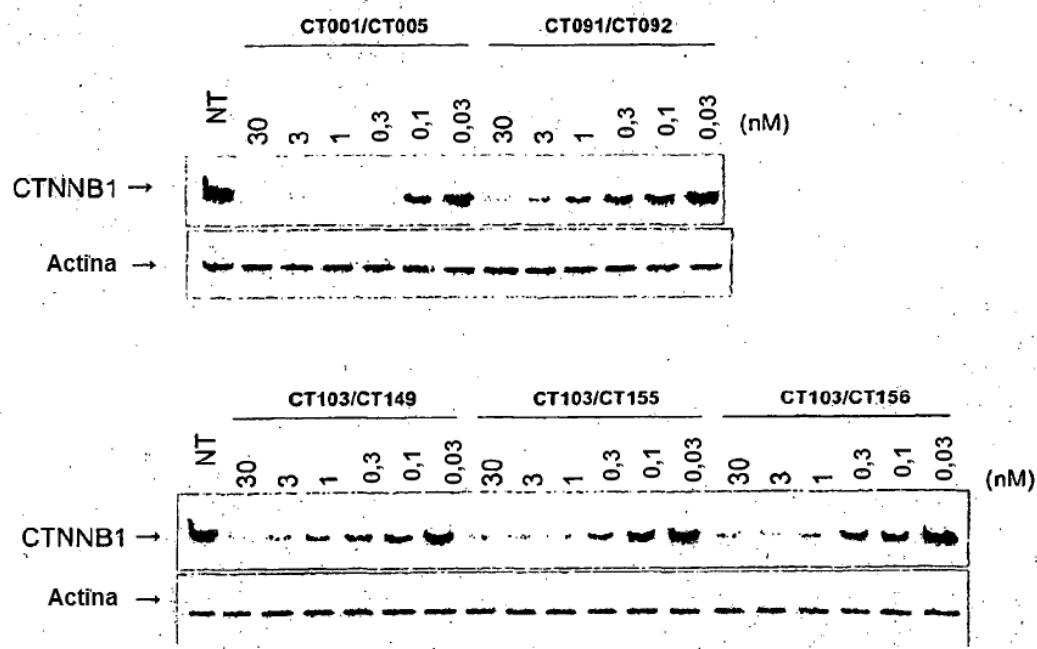
[Figura 23]



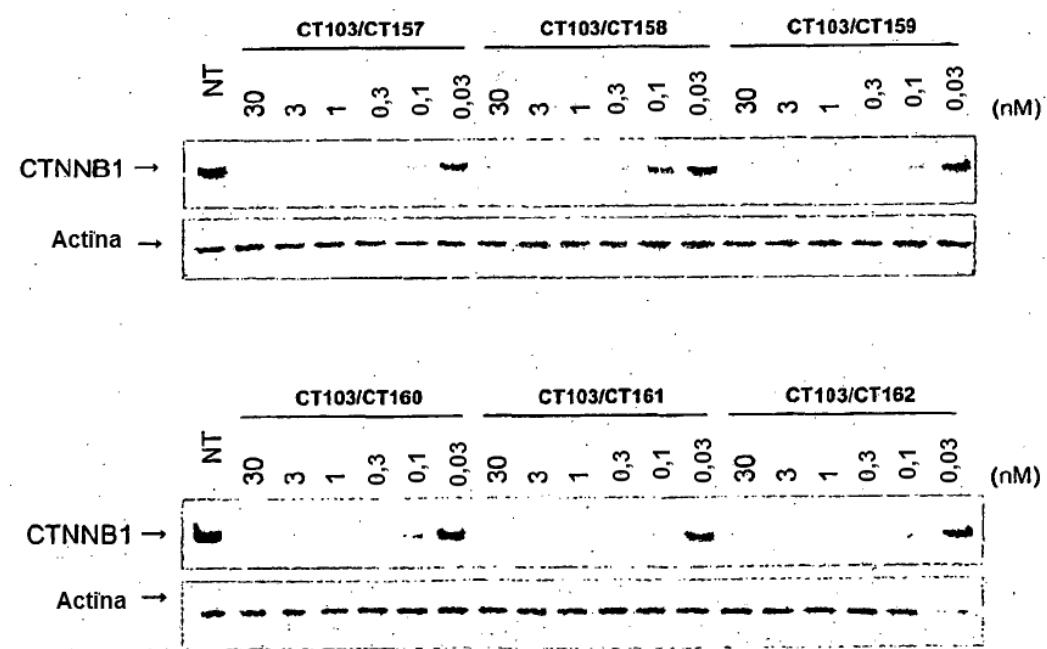
[Figura 24]



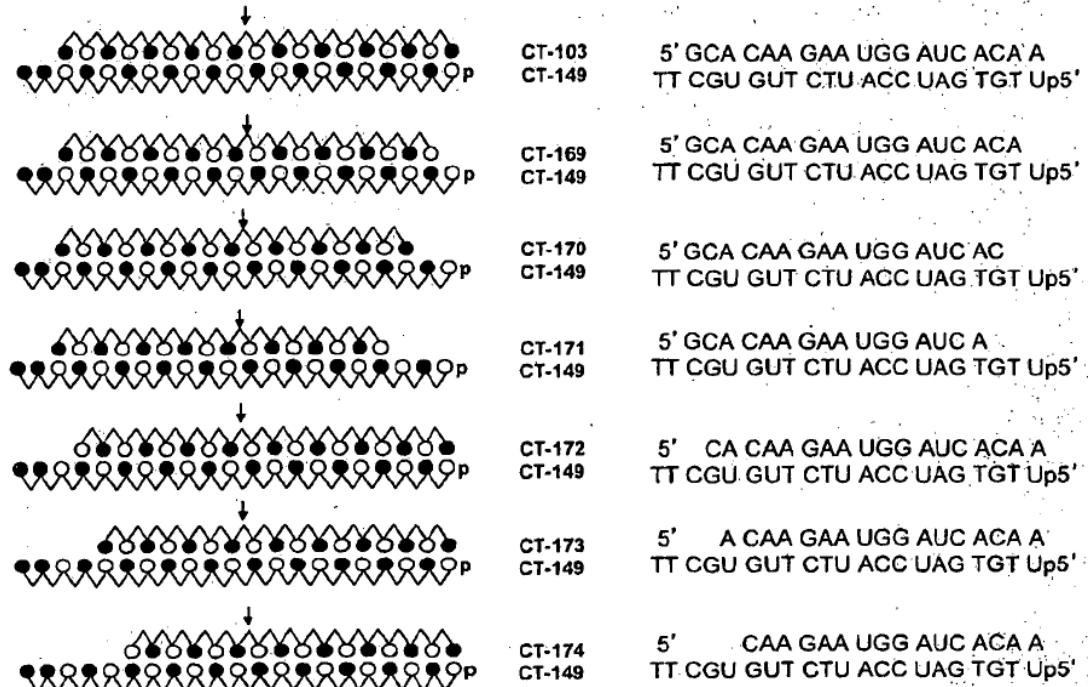
[Figura 25]



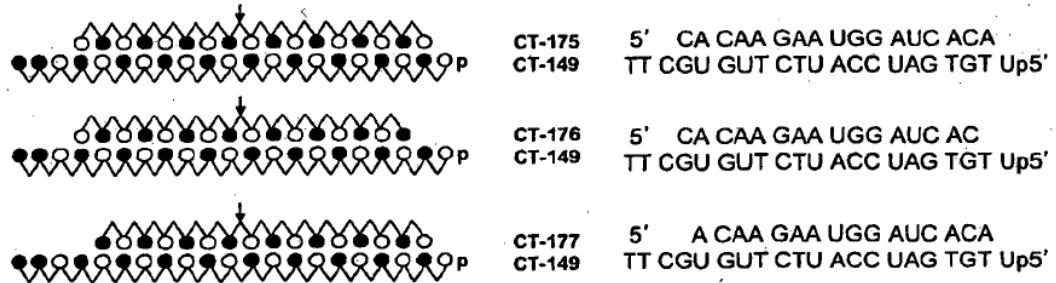
[Figura 26]



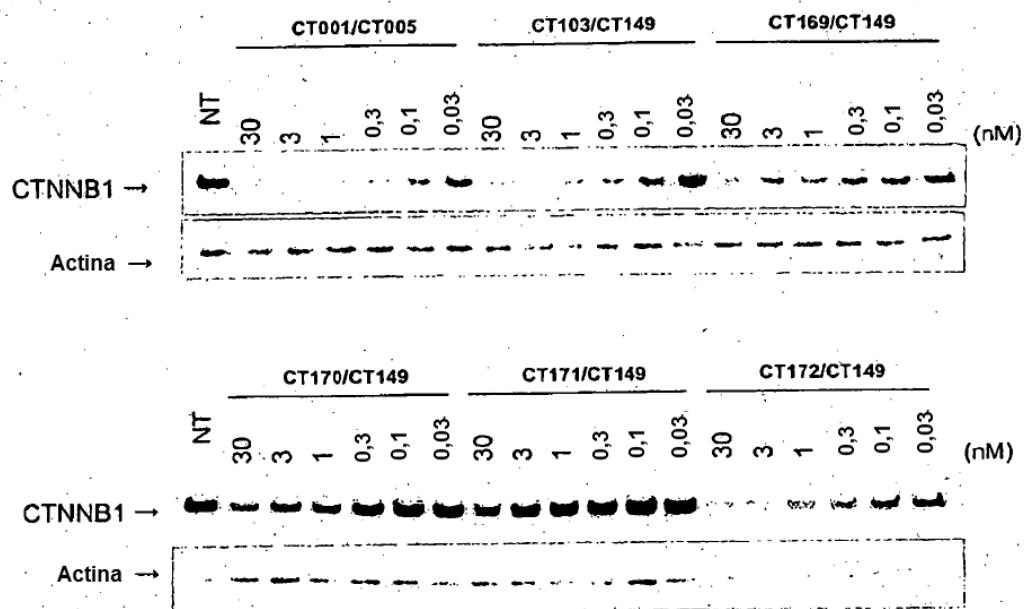
[Figura 27]



[Figura 28]



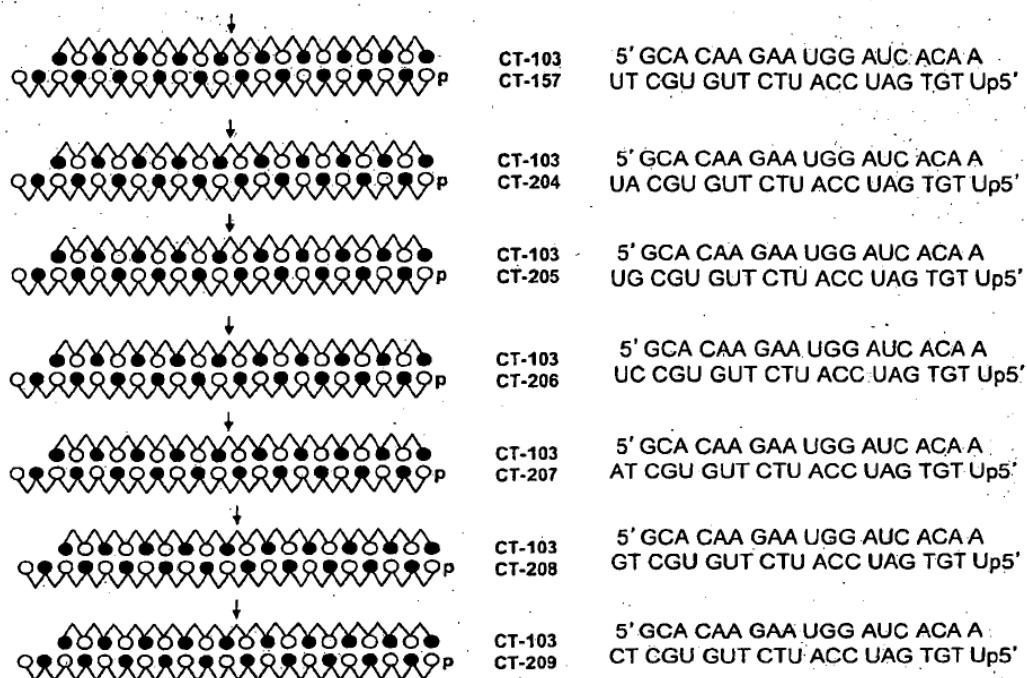
[Figura 29]



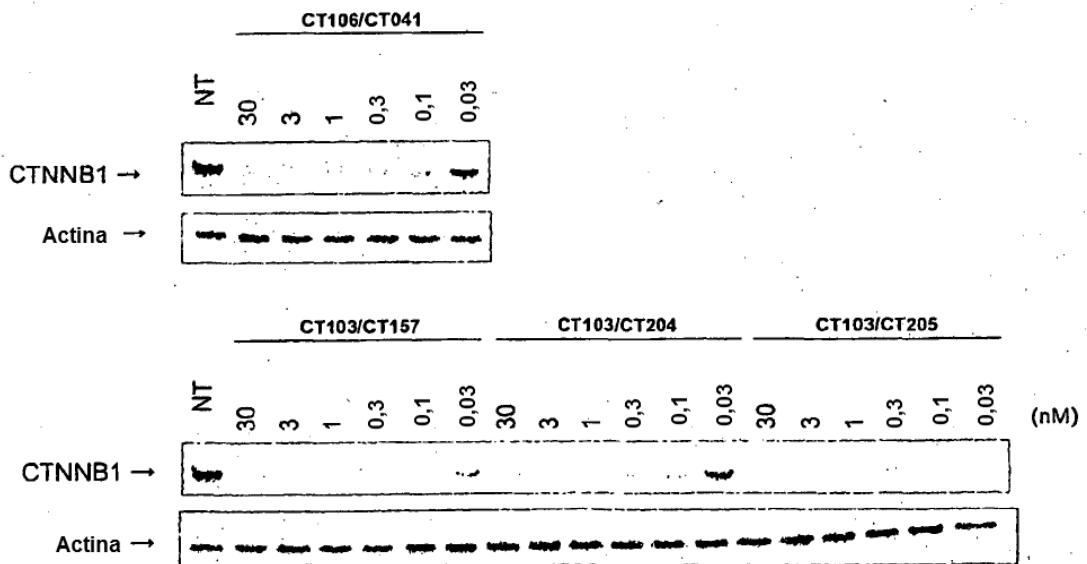
[Figura 30]



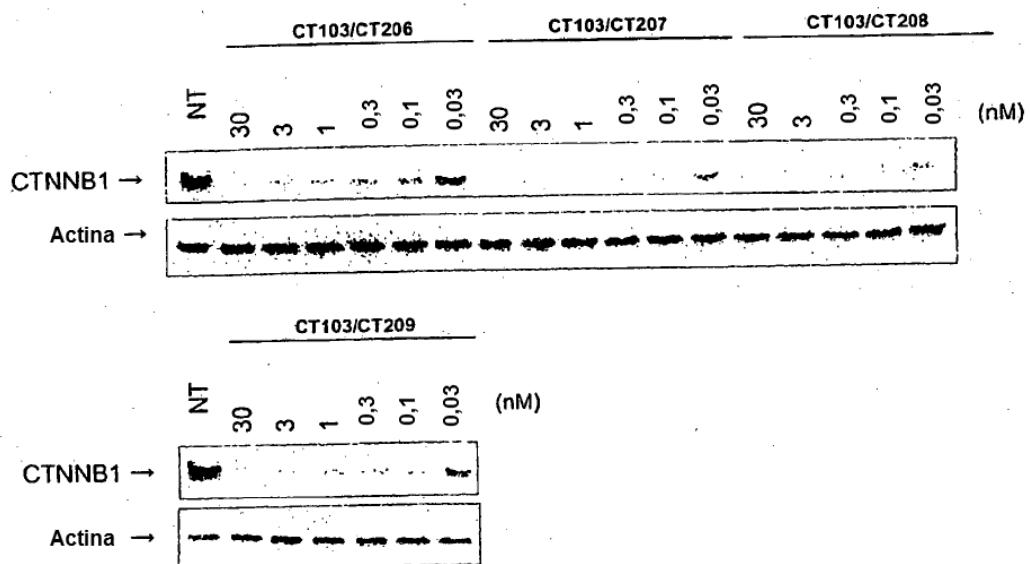
[Figura 31]



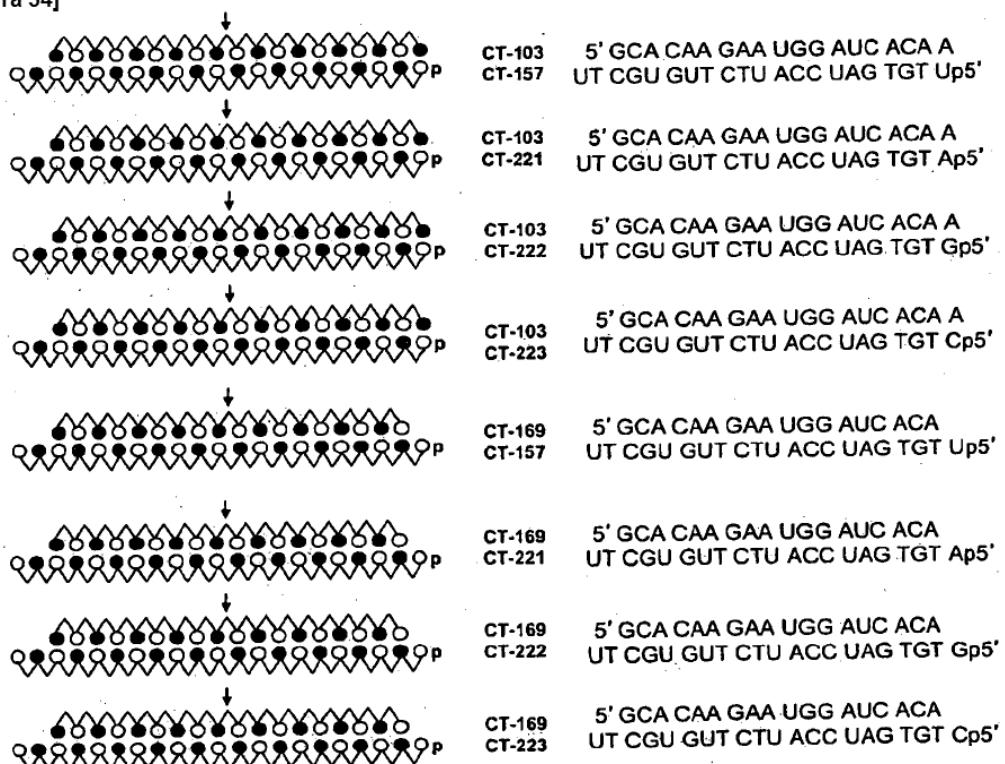
[Figura 32]



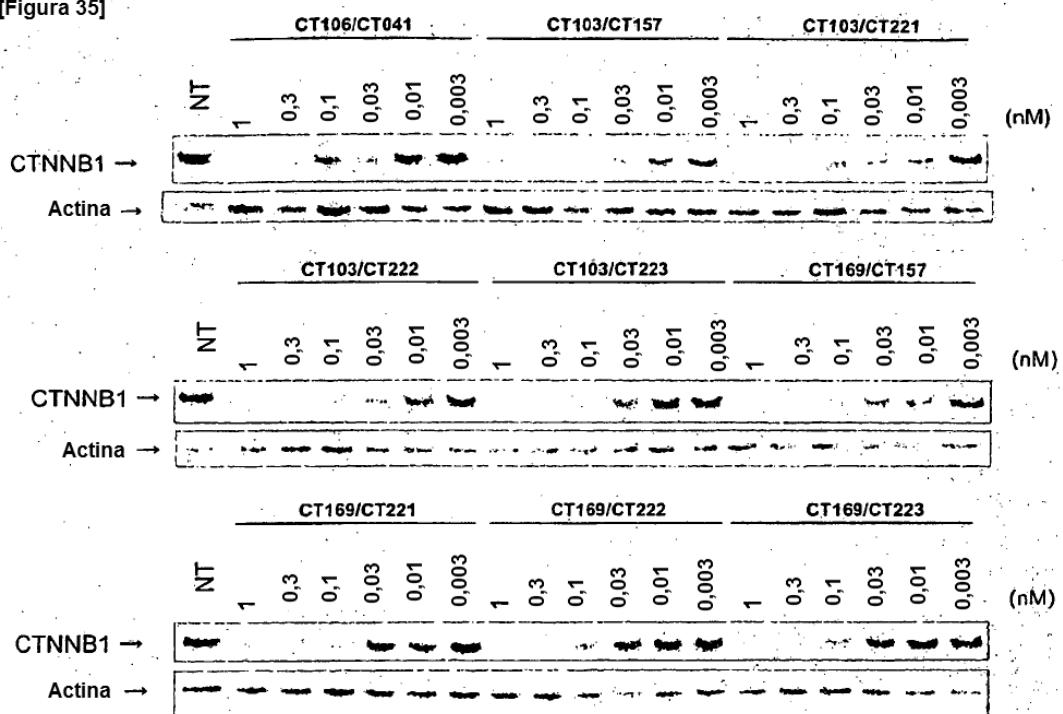
[Figura 33]



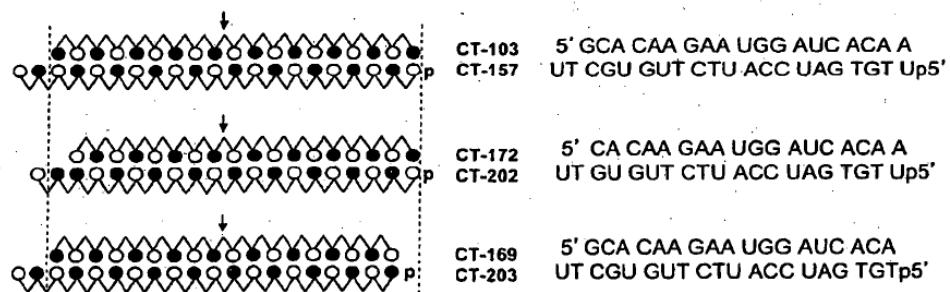
[Figura 34]



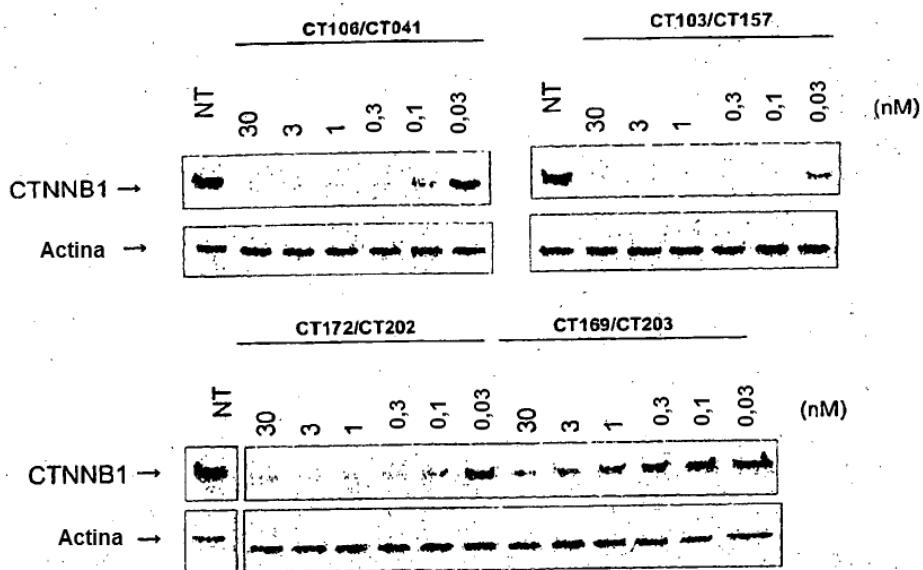
[Figura 35]



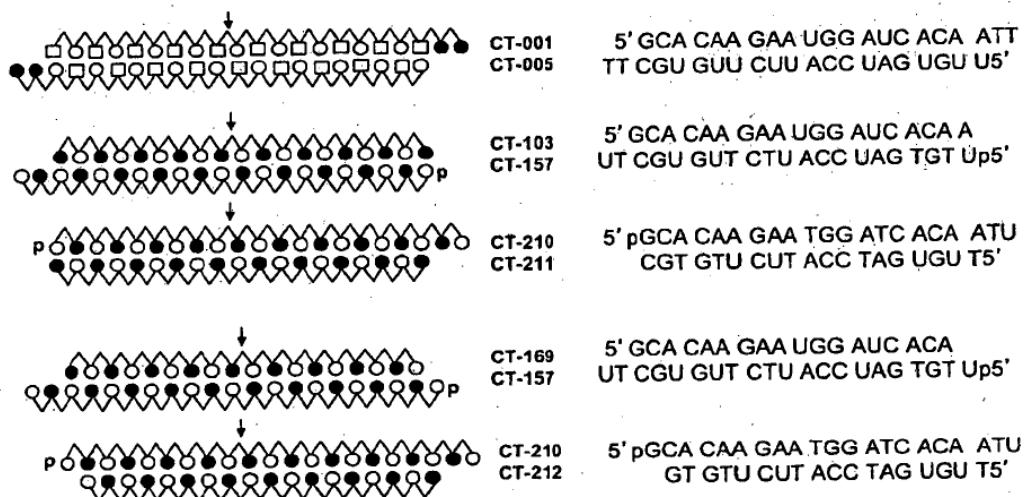
[Figura 36]



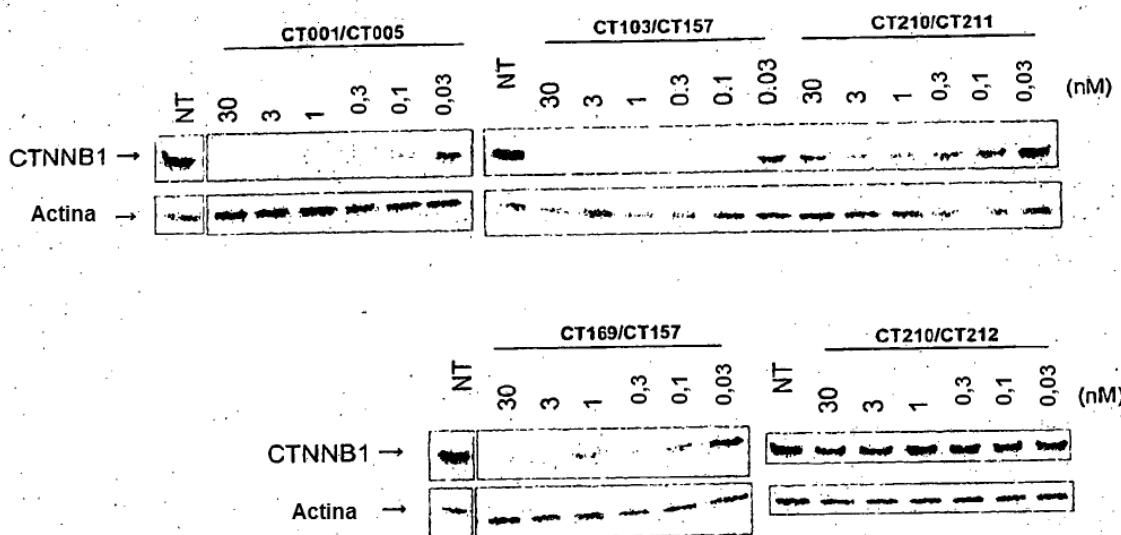
[Figura 37]



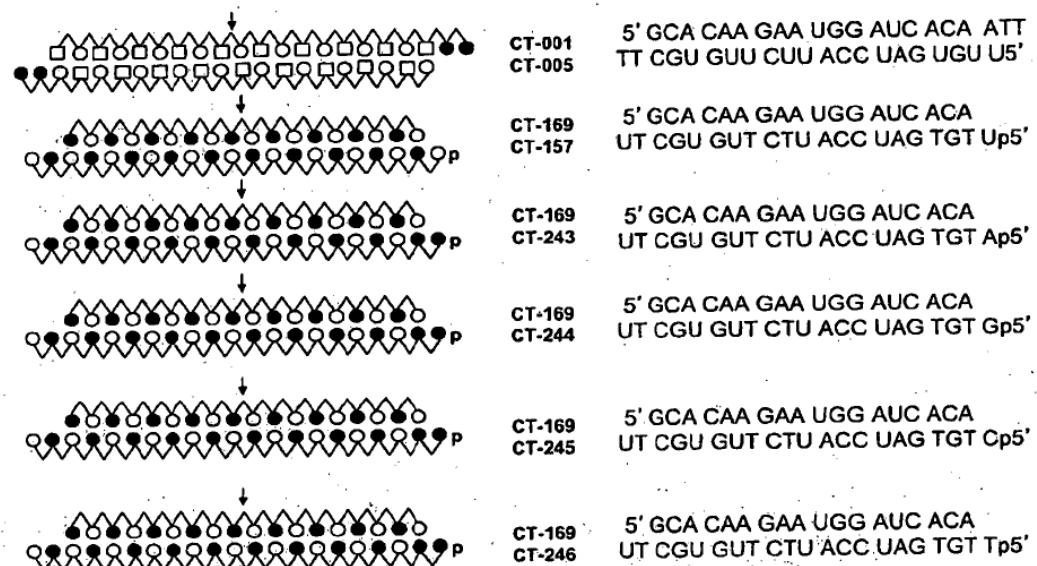
[Figura 38]



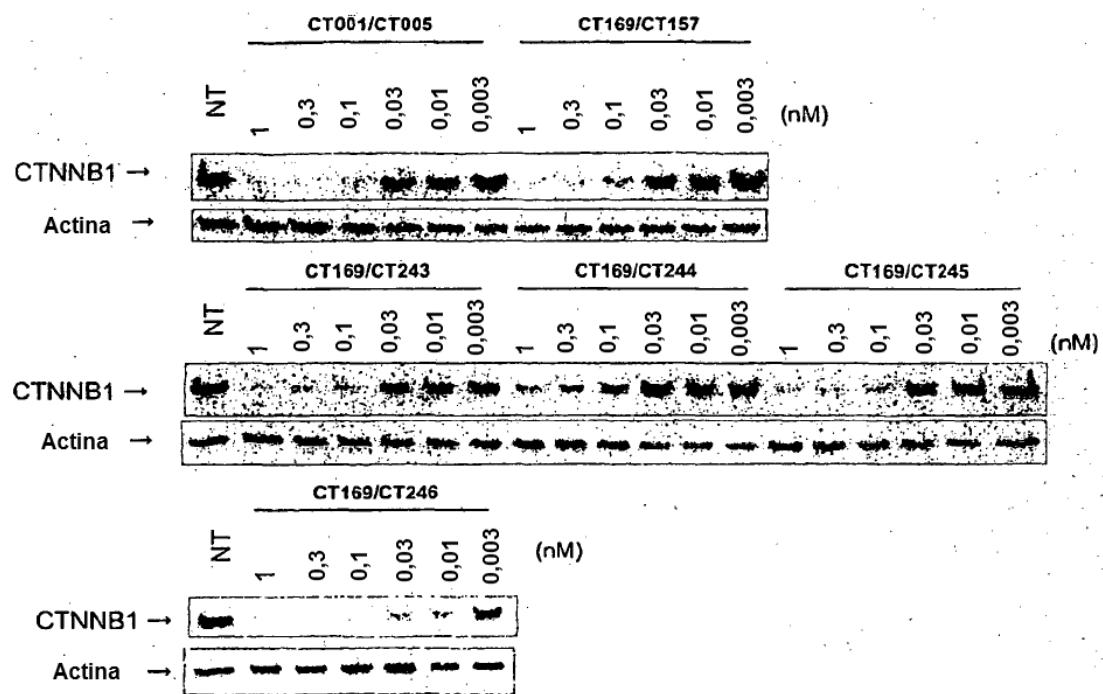
[Figura 39]



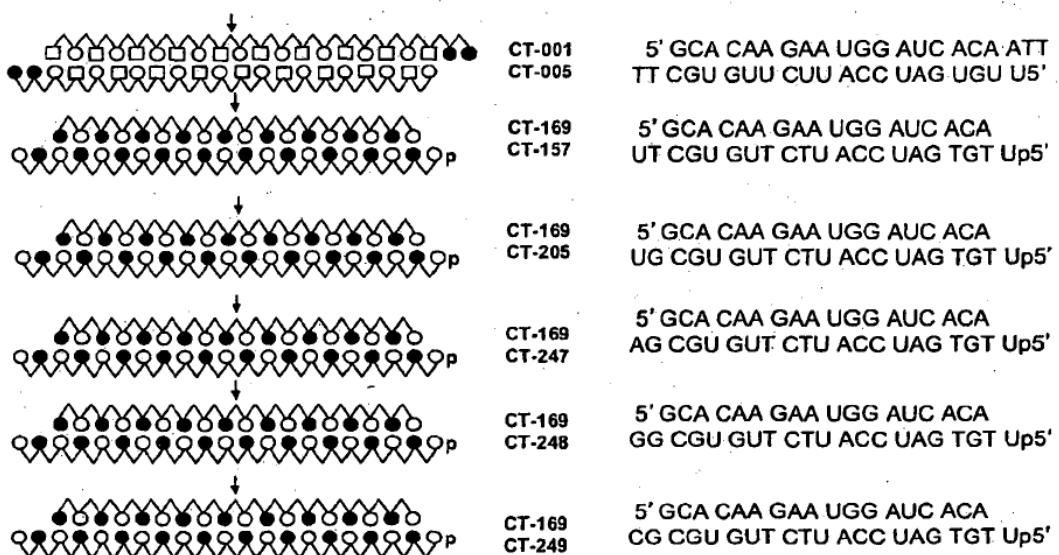
[Figura 40]



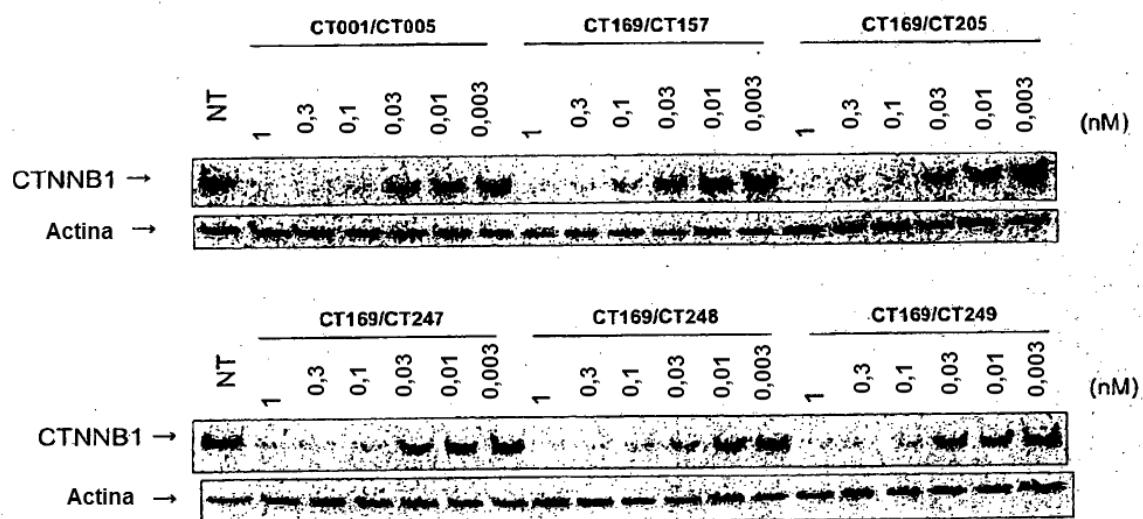
[Figura 41]



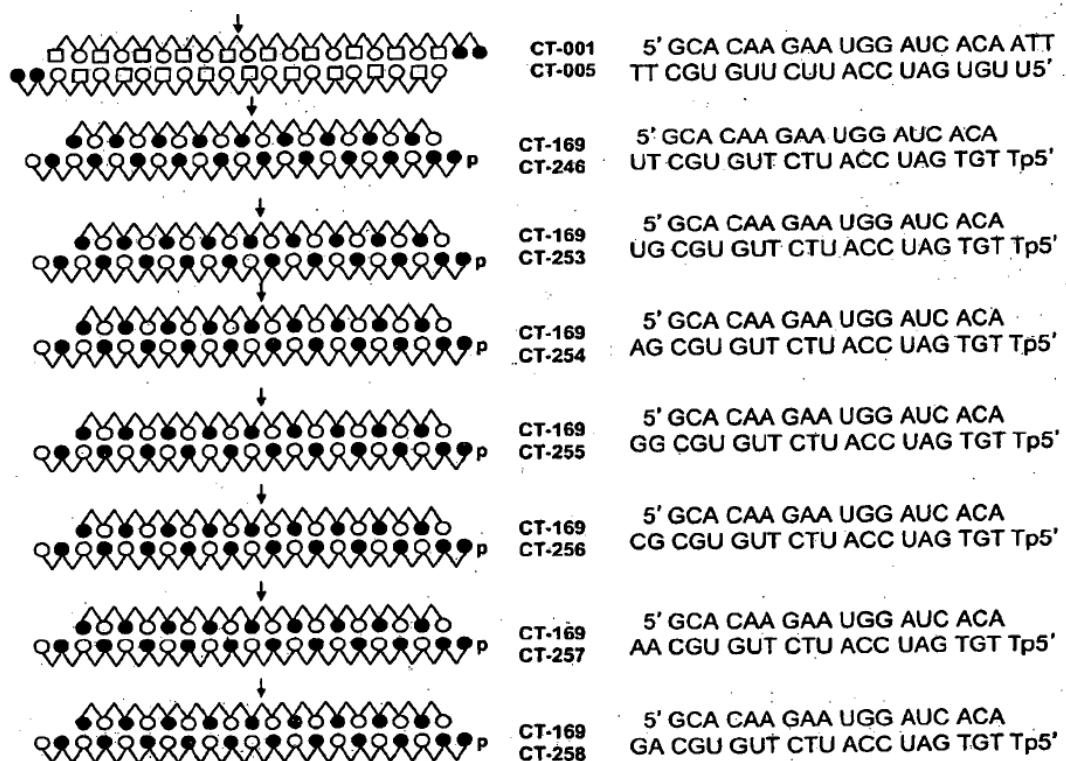
[Figura 42]



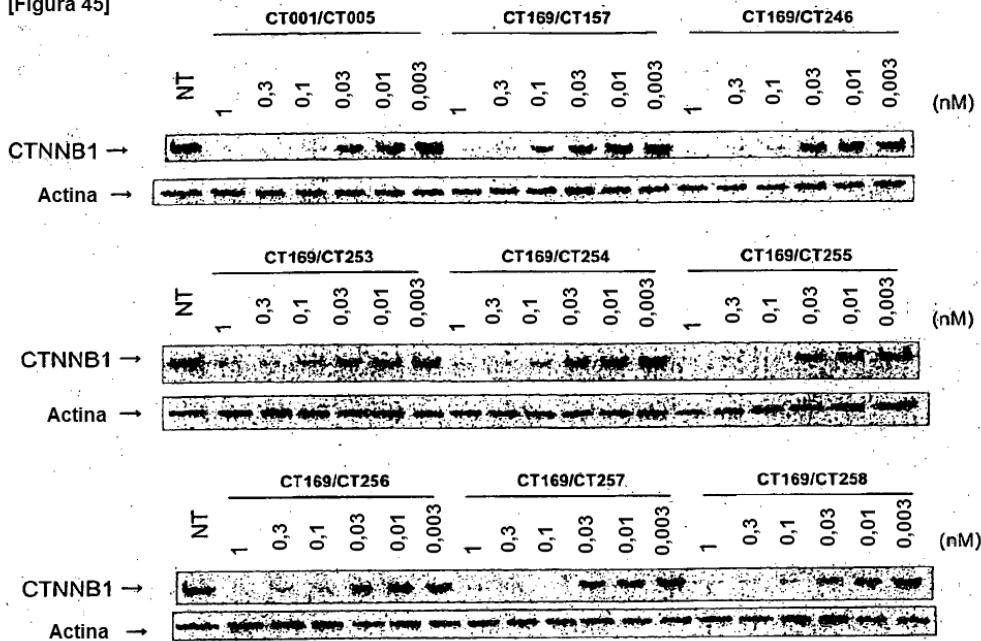
[Figura 43]



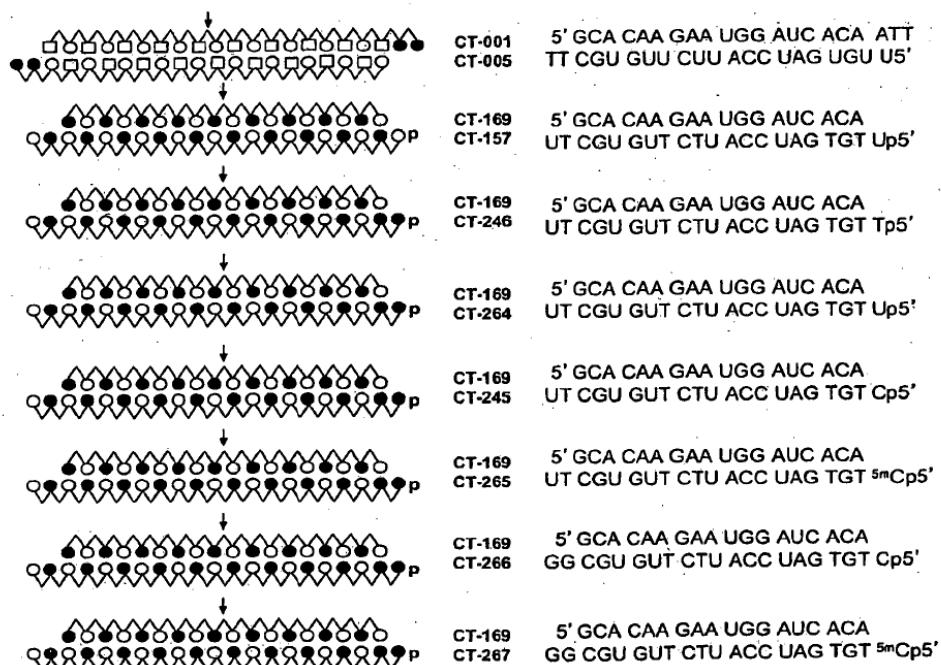
[Figura 44]



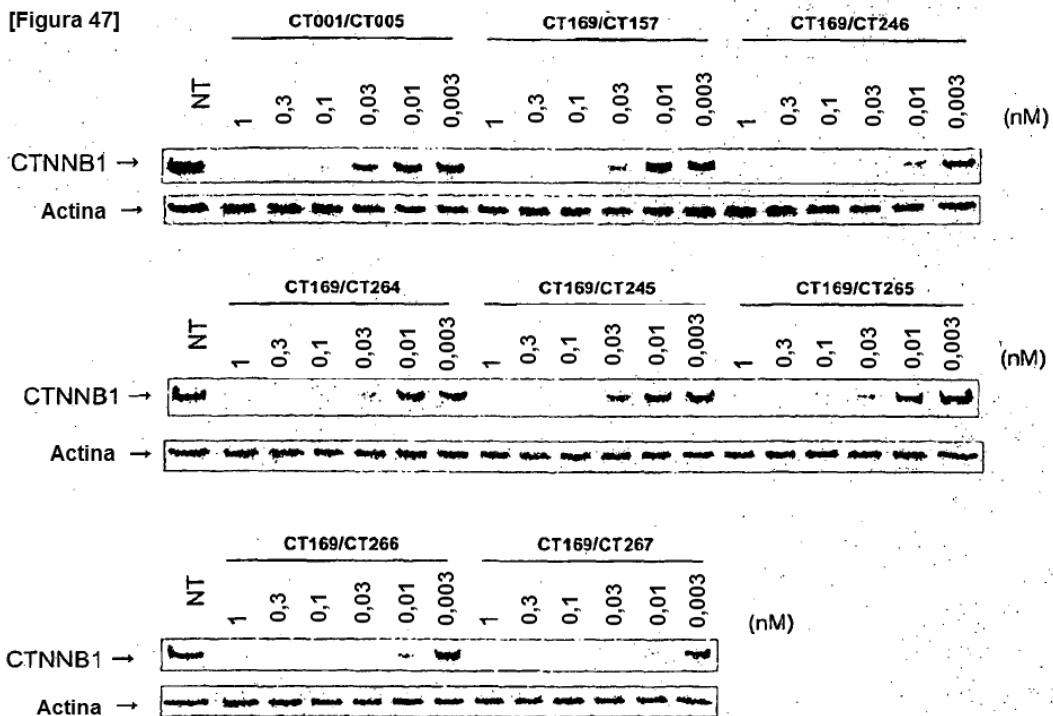
[Figura 45]



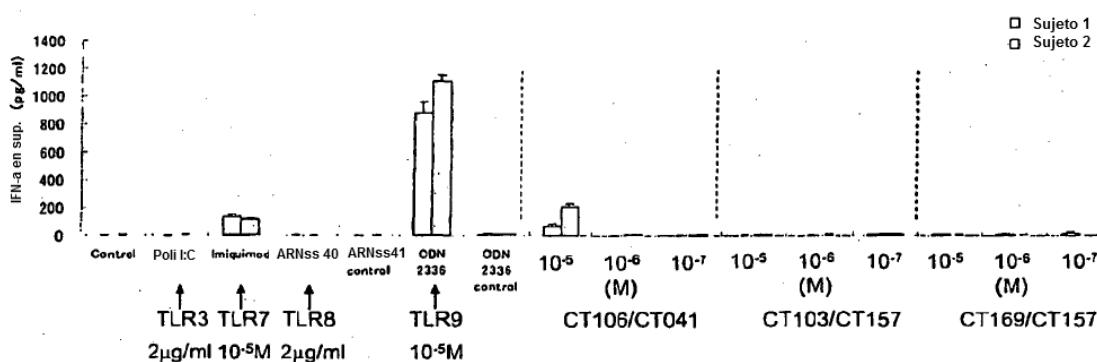
[Figura 46]



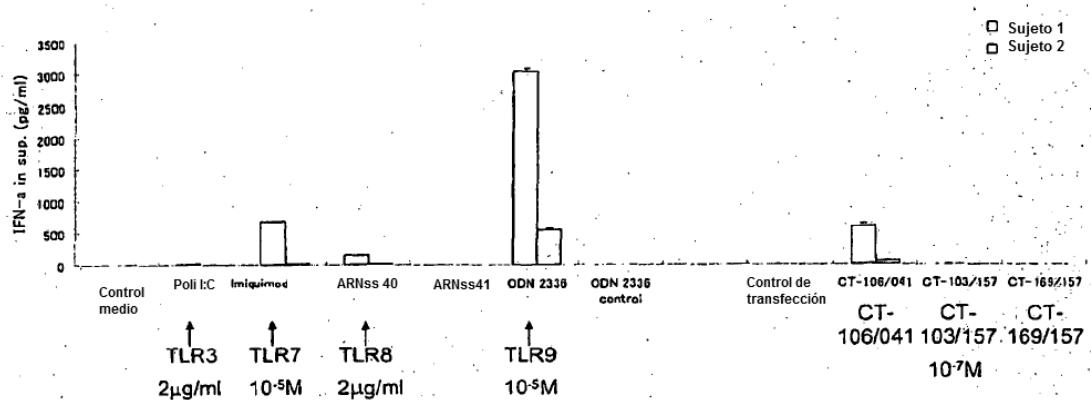
[Figura 47]



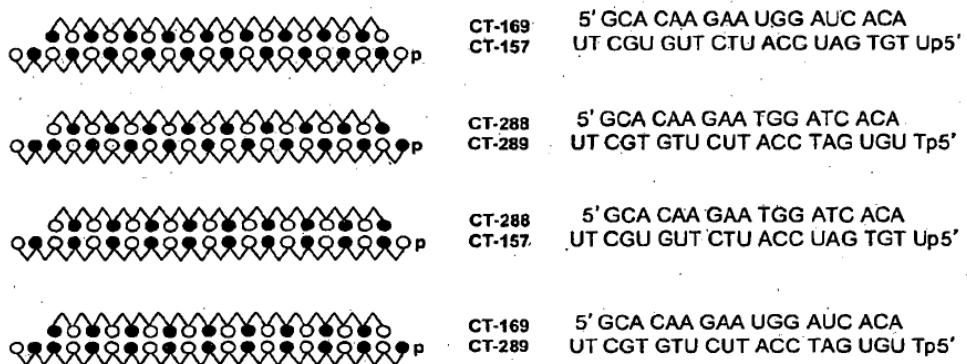
[Figura 48]



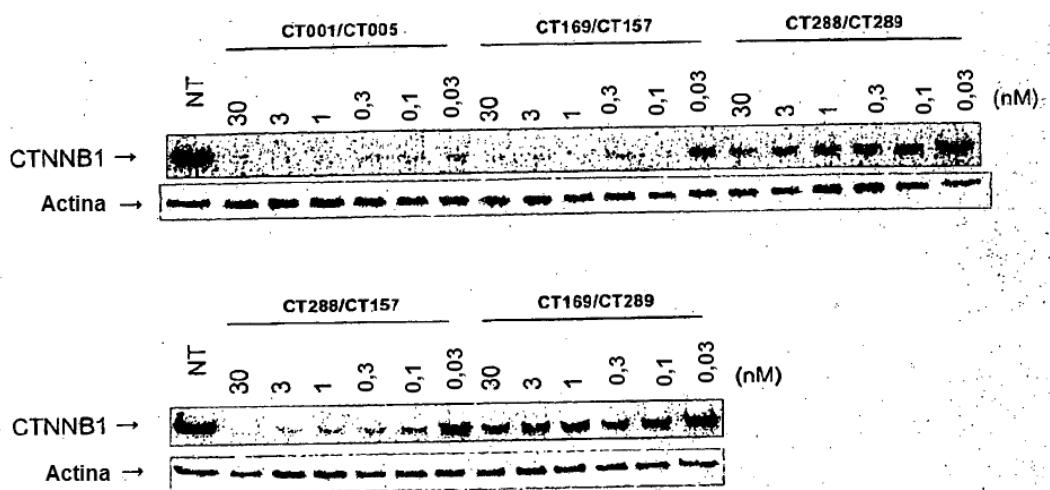
[Figura 49]



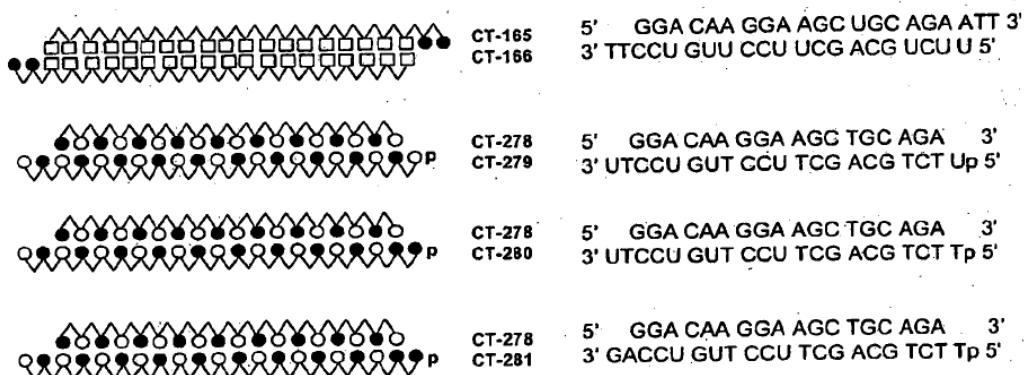
[Figura 50]



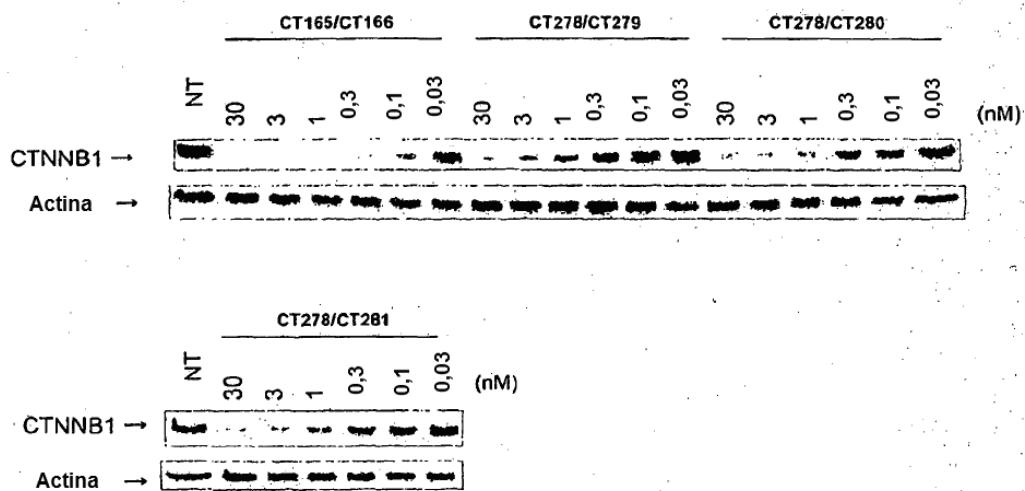
[Figura 51]



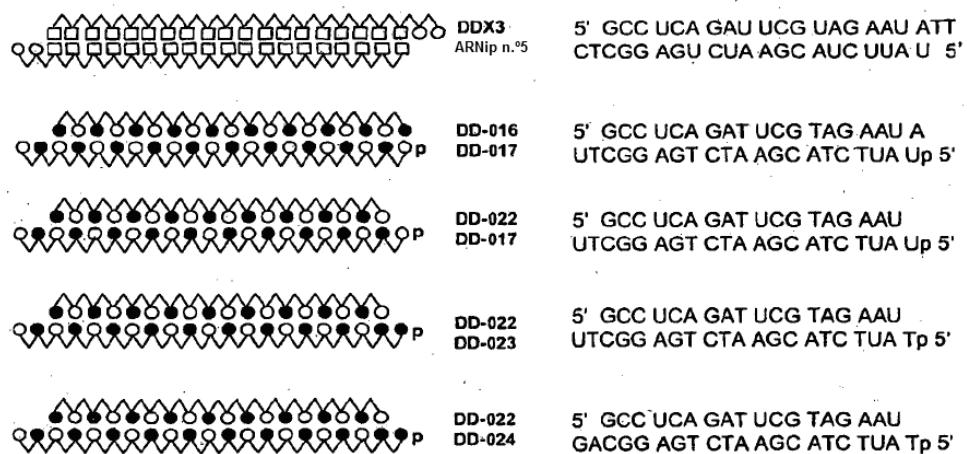
[Figura 52]



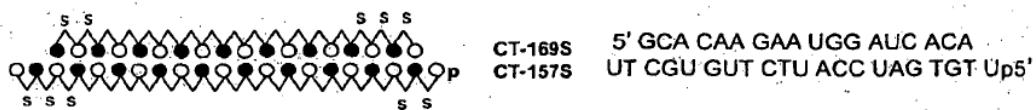
[Figura 53]



[Figura 54]



[Figura 55]



[Figura 56]

