

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 608**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2013 PCT/US2013/073349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 13811327 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2929031**

54 Título: **Composiciones de arni de pcsk9 y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

05.12.2012 US 201261733518 P

15.03.2013 US 201361793530 P

04.10.2013 US 201361886916 P

17.10.2013 US 201361892188 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2018

73 Titular/es:

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

300 Third Street, 3rd Floor

Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

BORODOVSKY, ANNA;

KALLANTHOTTATHIL, RAJEEV G.;

FITZGERALD, KEVIN;

FRANK-KAMENETSKY, MARIA;

QUERBES, WILLIAM;

MAIER, MARTIN;

CHARISSE, KLAUS;

KUCHIMANCHI, SATYANARAYANA;

MANOHARAN, MUTHIAH y

MILSTEIN, STUART

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 657 608 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

Composiciones de arni de pcsk9 y métodos de uso de las mismas

La proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) es un miembro de la familia de subtilisina serina proteasa. Las otras ocho de proteasas subtilisina de mamífero, PCSK1-PCSK8 (también llamadas PC1/3, PC2, furina, PC4, PC5/6, PACE4, PC7 y S1P/SKI-1) son proproteína convertasas que procesan una amplia variedad de proteínas en la ruta secretora y desempeñan funciones en diversos procesos biológicos (Bergeron, F. (2000) *J. Mol. Endocrinol.* 24, 1-22, Gensberg, K., (1998) *Semin. Cell Dev. Biol.* 9, 11-17, Seidah, N. G. (1999) *Brain Res.* 848, 45-62, Taylor, N. A., (2003) *FASEB J.* 17, 1215-1227 y Zhou, A., (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 20745-20748).

Se ha propuesto que la PCSK9 desempeña una función en el metabolismo del colesterol. La expresión de ARNm de PCSK9 se regula por disminución por la alimentación de colesterol dietético en ratones (Maxwell, K. N., (2003) *J. Lipid Res.* 44, 2109-2119), se regula por incremento por estatinas en células HepG2 (Dubuc, G., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1454-1459) y se regula por incremento en la proteína de unión al elemento regulador del esterol (SREBP) de ratones transgénicos (Horton, J. D., (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 12027-12032), similar a las enzimas biosintéticas del colesterol y el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR). Además, se ha encontrado que las mutaciones de aminoácidos de PCSK9 se asocian a una forma de hipercolesterolemia dominante autosómica (Hchola3) (Abifadel, M., et al. (2003) *Nat. Genet.* 34, 154-156, Timms, K. M., (2004) *Hum. Genet.* 114, 349-353, Leren, T. P. (2004) *Clin. Genet.* 65, 419-422). La PCSK9 también pueden desempeñar una función en determinar los niveles de colesterol LDL en la población general, debido a que polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se han asociado a niveles de colesterol en una población japonesa (Shioji, K., (2004) *J. Hum. Genet.* 49, 109-114).

Las hipercolesterolemias dominantes autosómicas (ADH) son enfermedades monogénicas en las que los pacientes presentan elevados niveles de colesterol total y LDL, xantomas del tendón y aterosclerosis prematura (Rader, D. J., (2003) *J. Clin. Invest.* 111, 1795-1803). La patogénesis de las ADH y una forma recesiva, la hipercolesterolemia recesiva autosómica (ARH) (Cohen, J. C., (2003) *Curr. Opin. Lipidol.* 14, 121-127), es debida a defectos en la captación de LDL por el hígado. La ADH puede producirse por mutaciones LDLR, que previenen la captación de LDL, o por mutaciones en la proteína sobre LDL, apolipoproteína B, que se une al LDLR. La ARH se produce por mutaciones en la proteína de ARH que son necesarias para la endocitosis del complejo LDLR-LDL mediante su interacción con clatrina. Por tanto, si las mutaciones de PCSK9 son causantes en familias de Hchola3, parece probable que PCSK9 desempeñe una función en la captación de LDL mediada por receptor.

Los estudios de expresión en exceso indican una función para PCSK9 en controlar los niveles de LDLR y, por tanto, la captación de LDL por el hígado (Maxwell, K. N. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 50630-50638). La expresión en exceso mediada por adenovirus de PCSK9 de ratón o humana durante 3 ó 4 días en ratones produce elevados niveles de colesterol total y LDL; este efecto no se observa en animales inactivados en LDLR (Maxwell, K. N. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 50630-50638). Además, la expresión en exceso de PCSK9 produce una grave reducción en la proteína LDLR hepática, sin afectar los niveles de ARNm de LDLR, niveles de proteína SREBP, o proteína SREBP nuclear con respecto a la relación citoplásmica.

Aunque la propia hipercolesterolemia es asintomática, la elevación de larga duración del colesterol en suero puede conducir a aterosclerosis. Durante un periodo de décadas, el colesterol en suero crónicamente elevado contribuye a la formación de placas ateromatosas en las arterias que pueden conducir a estenosis progresiva o incluso oclusión completa de las arterias implicadas. Además, placas más pequeñas pueden romperse y hacer que se forme un coágulo y obstruir la circulación sanguínea produciendo, por ejemplo, infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular. Si la formación de la estenosis u oclusión es gradual, el riego sanguíneo a los tejidos y órganos disminuye lentamente hasta que se altera la función del órgano.

Por consiguiente, hay una necesidad en la materia de tratamientos eficaces para enfermedades asociadas a PCSK9, tales como una hiperlipidemia, por ejemplo, hipercolesterolemia.

Como se describe en más detalle más adelante, en el presente documento se desvelan composiciones que comprenden agentes de iARN, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, dirigidos a PCSK9. También se desvelan métodos usando las composiciones de la invención para inhibir la expresión de PCSK9 y para tratar patologías relacionadas con la expresión de PCSK9, por ejemplo, hipercolesterolemia.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un agente de iARN bicatenario, que puede inhibir la expresión de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en el que dicho agente de iARN bicatenario comprende:

(a) una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en el que cada hebra tiene aproximadamente 17 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicha hebra no codificante comprende al menos 17 nucleótidos de la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEC ID N° 412) y el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5' \text{ (III)}$

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

5 p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

10 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

15 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y';

en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor; y

en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente; o

20 (b) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos csusagacCfuGfudTuugcuuuugu,

en las que a, g, c y u son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-flúor, respectivamente; dT es un nucleótido desoxitimina y s es un enlace fosforotioato;

y en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

25 En una implementación, i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1. En otra implementación, k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

En una implementación, XXX es complementario a X'X'X', YYY es complementario a Y'Y'Y' y ZZZ es complementario a Z'Z'Z'.

En una implementación, el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante.

30 En una implementación, el motivo Y'Y'Y' se produce en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra no codificante desde el extremo 5'.

En una implementación, Y' es 2'-O-metilo.

En una implementación, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIa):

sentido: $5' n_p - N_a - YYY - N_a - n_q 3'$

35 antisentido: $3' n_p - N_a - Y'Y'Y' - N_a - n_q' 5' \text{ (IIIa)}$.

En otra implementación, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIb):

sentido: $5' n_p - N_a - YYY - N_b - ZZZ - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p - N_a - Y'Y'Y' - N_b - Z'Z'Z' - N_a - n_q' 5' \text{ (IIIb)}$

40 en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En otra implementación más, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIc):

sentido: $5' n_p - N_a - XXX - N_b - YYY - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p-N_a-X'X'X'-N_b-Y'Y'Y'-N_a-n_q 5'$ (IIIc)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En una implementación, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIId):

5 sentido: $5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'$

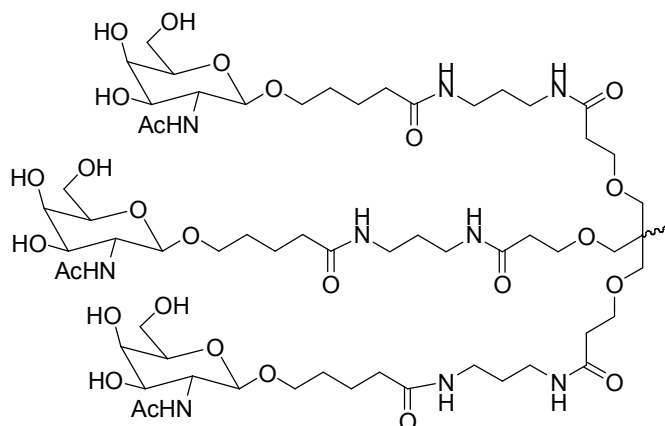
antisentido: $3' n_p-N_a-X'X'X'-N_b-Y'Y'Y'-N_b-Z'Z'Z'-N_a-n_q 5'$ (IIIId)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

10 En una implementación, la región bicatenaria tiene 15-30 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la región bicatenaria tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización más, la región bicatenaria tiene 17-25 pares de nucleótidos de longitud. En una realización, la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud. En una implementación, cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

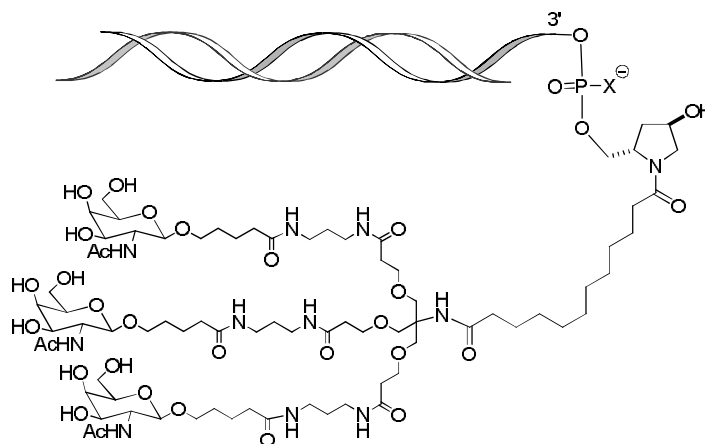
15 En una implementación, las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo y combinaciones de los mismos. En otra realización, las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor.

En una realización, el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente. En otra realización, el ligando es



20 En una realización, el ligando está unido al extremo 3' de la hebra codificante.

En una realización, el agente de iARN está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S. En una implementación específica, X es O.

25 En una implementación, el agente comprende además al menos un enlace internucleotídico fosforotioato o

metilfosfonato.

En una implementación, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3' de una hebra. En una implementación, la hebra es la hebra no codificante. En otra implementación, la hebra es la hebra codificante.

5 En una implementación, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5' de una hebra. En una implementación, la hebra es la hebra no codificante. En otra realización, la hebra es la hebra codificante.

En una implementación, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en tanto el extremo 5' como el extremo 3' de una hebra. En una realización, la hebra es la hebra no codificante.

En una implementación, el par de bases en la posición 1 del extremo 5' de la hebra no codificante del dúplex es un par de bases AU.

10 En una implementación, los nucleótidos Y contienen una modificación de 2'-flúor.

En una implementación, los nucleótidos Y' contienen una modificación de 2'-O-metilo.

En una implementación, $p' > 0$. En otra realización, $p' = 2$.

En una implementación, $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ y p' nucleótidos protuberantes son complementarios al ARNm diana. En otra implementación, $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ y p' nucleótidos protuberantes son no complementarios al ARNm diana.

15 En una implementación, la hebra codificante tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra no codificante tiene un total de 23 nucleótidos.

En una implementación, al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato.

En una implementación, todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato.

20 En una implementación, el agente de iARN está seleccionado del grupo de agentes de iARN enumerados en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 12 y Figura 12.

En una implementación, el agente de iARN está seleccionado del grupo que consiste en AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 y AD-60212.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN bicatenario, que pueden inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en los que el agente de iARN bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

30 antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

35 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

40 cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

45 en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN bicatenario, que pueden inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en los que el agente de iARN bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z') - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

10 i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

15 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

20 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN bicatenario, que pueden inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en los que el agente de iARN bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z') - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

35 cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

40 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

45 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en

Y'; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN bicatenario que pueden inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en los que el agente de iARN bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

10 sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$
 antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z') - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

15 cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

20 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

25 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y';

en los que la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

30 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN bicatenario, que pueden inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en los que el agente de iARN bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

35 sentido: $5' n_p - N_a - YYY - N_a - n_q 3'$
 antisentido: $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$ (IIIa)

en la que:

40 cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

45 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

YYY e Y'Y'Y' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres

nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

en los que la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

- 5 La presente invención también proporciona células in vitro y composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes de iARN bicatenario de la invención.

También se describe un agente de iARN seleccionado del grupo de agentes de iARN enumerados en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 12 y Figura 12.

En algunas implementaciones, el agente de iARN se administra usando una composición farmacéutica.

- 10 En implementaciones preferidas, el agente de iARN se administra en una disolución. En algunas de tales implementaciones, el ARNip se administra en una disolución no tamponada. En una implementación, el ARNip se administra en agua. En otras implementaciones, el ARNip se administra con una disolución de tampón, tal como un tampón acetato, un tampón citrato, un tampón prolamina, un tampón carbonato, o un tampón fosfato o cualquier combinación de los mismos. En algunas implementaciones, la disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

15 En una implementación, las composiciones farmacéuticas comprenden además una formulación de lípido. En una implementación, la formulación de lípido comprende un LNP, o XTC. En otra realización, la formulación de lípido comprende un MC3.

- 20 En un aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la expresión de PCSK9 en una célula, incluyendo el método poner en contacto la célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN bicatenario de la invención; y mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen PCSK9, inhibiendo así la expresión del gen PCSK9 en la célula, en el que se excluyen los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 25 En una implementación, la expresión de PCSK9 se inhibe al menos aproximadamente el 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o el 95 %.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar un sujeto que tiene un trastorno mediado por la expresión de PCSK9. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN bicatenario, o el vector de la invención, tratándose así el sujeto.

En una implementación, el sujeto es un ser humano.

- 30 En una implementación el ser humano tiene hipercolesterolemia.

- 35 En una implementación, el agente de iARN, por ejemplo, el agente de iARN bicatenario, se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg.

En una implementación, el agente de iARN, por ejemplo, el agente de iARN bicatenario, se administra subcutáneamente o intravenosamente.

- 40 En una implementación, el agente de iARN se administra en una pauta de dosificación que incluye una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en el que la fase de carga comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg cinco veces a la semana, y en el que la fase de mantenimiento comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg una vez, dos veces o tres veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses.

- 45 En una implementación, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. En una realización específica, el agente de iARN se administra a intervalos seleccionados del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas.

- 50 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos para tratar hipercolesterolemia en un sujeto. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN bicatenario, o el vector de la invención, tratándose así el sujeto.

En una implementación, el sujeto es un primate o roedor. En otra implementación, el sujeto es un ser humano.

5 En una implementación, el agente de iARN, por ejemplo, el agente de iARN bicatenario, se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En otra realización, el agente de iARN bicatenario se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg.

En una implementación, el agente de iARN, por ejemplo, el agente de iARN bicatenario, se administra subcutáneamente o intravenosamente.

10 En una implementación, el agente de iARN se administra en una pauta de dosificación que incluye una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en el que la fase de carga comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg cinco veces a la semana, y en el que la fase de mantenimiento comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg una vez, dos veces o tres veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses.

15 En una implementación, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. En una realización específica, el agente de iARN se administra a intervalos seleccionados del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas.

En una implementación, los métodos comprenden además determinar un genotipo o fenotipo de LDLR del sujeto.

En una implementación, la administración produce una disminución en el colesterol en suero en el sujeto.

20 En una implementación, los métodos comprenden además determinar el nivel de colesterol en suero en el sujeto.

La presente invención se ilustra adicionalmente por la siguiente descripción detallada y dibujos.

La Figura 1 es una gráfica que representa que hay un efecto de dosis-respuesta con AD-48400 conjugado con GalNAc en las tres dosificaciones probadas. AD-48399, conjugado con GalNAc, sirve de control.

25 Las Figuras 2A y 2B son gráficos que representa la eficacia *in vivo* y la duración de la respuesta para los ARNip indicados.

La Figura 3 es una tabla que muestra las secuencias de las hebras sentido (SEC ID N° 1633-1642, respectivamente, en orden de aparición) y antisentido (SEC ID N° 1643-1652, respectivamente, en orden de aparición) de los dúplex analizados para eficacia *in vivo* y optimización del candidato.

30 La Figura 4 es un gráfico que representa los resultados de los ensayos de eficacia *in vivo* para la optimización del candidato.

La Figura 5 es un gráfico que representa los resultados de los ensayos de dosis-respuesta *in vivo* realizados en ratones transgénicos PCSK9. Setenta y dos horas después de una dosis única de 10 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg y 0.3 mg/kg de AD-57928, los niveles de proteína PCSK9 se determinaron por ELISA.

35 La Figura 6 es un gráfico que representa los niveles de proteína PCSK9 en suero de ratones transgénicos PCSK9 después de la administración de AD-57928 en dosis de 5x2 mg/kg durante la "fase de carga" y dosis de 1x2 mg/kg o 2x2 mg/kg durante la "fase de mantenimiento".

La Figura 7 es un gráfico que representa los niveles de proteína PCSK9 en suero de ratones transgénicos PCSK9 después de la administración de AD-57928 en dosis de 5x1 mg/kg durante la "fase de carga" y dosis de 1x1 mg/kg o 2x1 mg/kg durante la "fase de mantenimiento".

40 La Figura 8 es un gráfico que representa los niveles de proteína PCSK9 en suero de ratones transgénicos PCSK9 después de la administración de AD-57928 en dosis de 5x0.5 mg/kg durante la "fase de carga" y dosis de 1x0.5 mg/kg o 2x0.5 mg/kg durante la "fase de mantenimiento".

45 La Figura 9 es un gráfico que representa los resultados de los ensayos de dosis-respuesta *in vivo* realizados en ratones transgénicos PCSK9. Setenta y dos horas después de una dosis única de 0.3 mg/kg de ARNip, los niveles de proteína de PCSK9 se determinaron por ELISA.

La Figura 10 es un gráfico que muestra la cantidad de AD-57928 y AD-58895 por nanogramo de hígado de ratones no mutantes C57B6 después de la administración de una dosis única de 1 mg/kg de AD-57928 o AD-58895.

50 La Figura 11 es un gráfico que muestra la cantidad de AD-57928 y AD-58895 expresada como % de la cantidad teórica en el hígado de ratones no mutantes C57B6 después de la administración de una dosis única de 1 mg/kg de AD-57928 o AD-58895.

La Figura 12A es una tabla que representa los agentes de ARNi de la invención que contienen secuencias optimizadas en comparación con secuencias de AD-57928. La Figura 12A desvela las secuencias “sentido” como SEC ID N° 1653-1658, respectivamente, en orden de aparición, y las secuencias “antisentido” como SEC ID N° 1659-1664, respectivamente, en orden de aparición.

5 La Figura 12B es un gráfico que muestra los valores de CI_{50} de los agentes de ARNi indicados.

La Figura 13 es un gráfico que muestra el nivel de los agentes de ARNi indicados en el hígado de ratones no mutantes tras la administración de una única dosis de 1 mg/kg del agente de ARNi indicado.

10 La Figura 14A es un gráfico que muestra la cantidad de proteína PCSK9 en el suero de primates no humanos expresada como porcentaje de PCSK9 que queda con respecto a los niveles de PCSK9 antes del sangrado después de la administración de los agentes de ARNi indicados a qdx5 + qwx3.

La Figura 14B es un gráfico que muestra la cantidad absoluta de proteína PCSK9 en el suero de primates no humanos después de la administración de los agentes de ARNi indicados a qdx5 + qwx3.

15 La Figura 15 es un gráfico que muestra la cantidad de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDL o LDLc) en el suero de primates no humanos expresada como un porcentaje de LDL que queda con respecto a niveles antes del sangrado de LDL después de la administración de los agentes de ARNi indicados a qdx5 + qwx3.

La Figura 16A es un gráfico que muestra la cantidad de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDL o LDLc) en el suero de primates no humanos expresada como un porcentaje de la cantidad promedio de niveles antes del sangrado de LDL después de la administración de AD-57928 a 2 mg/kg, q1w y 1 mg/kg, 2xw.

20 La Figura 16B es un gráfico que muestra la cantidad de proteína PCSK9 con respecto a la cantidad antes del sangrado en el suero de primates no humanos después de la administración de AD-57928 a 2 mg/kg, q1w y 1 mg/kg, 2xw.

La Figura 17A es un gráfico que muestra la cantidad de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDL o LDLc) en el suero de primates no humanos expresada como un porcentaje de la cantidad promedio de niveles antes del sangrado de LDL después de la administración de AD-57928 a 2 mg/kg, 2xw y una dosis única de 25 mg/kg. La última dosis para 2 mg/kg, grupo 2xw, fue el día 36.

25 La Figura 17B es un gráfico que muestra la cantidad de proteína PCSK9 con respecto a la cantidad antes del sangrado en el suero de primates no humanos después de la administración de AD-57928 a 2 mg/kg, 2xw y una dosis única de 25 mg/kg.

30 La Figura 18 es un gráfico que muestra la cantidad de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDL o LDLc) en el suero de primates no humanos expresada como un porcentaje de LDL que queda con respecto a niveles antes del sangrado de LDL después de la administración de los agentes de ARNi indicados a qdx5 + qwx3.

La Figura 19 es un gráfico que muestra la cantidad de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDL o LDLc) en el suero de primates no humanos expresada como un porcentaje de LDL que queda con respecto a niveles antes del sangrado de LDL después de la administración de los agentes de ARNi indicados a qdx5 + qwx3.

35 La presente invención se define mediante las reivindicaciones. También se desvelan métodos usando las composiciones de la invención para inhibir la expresión de PCSK9 y para tratar patologías relacionadas con la expresión de PCSK9, por ejemplo, hipercolesterolemia.

I. Definiciones

40 Con el fin de que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, ciertos términos se definen primero. Además, debe observarse que siempre que se cite un valor o intervalo de valores de un parámetro, se pretende que valores e intervalos intermedios a los valores citados también sean parte de la presente invención.

El artículos “un” y “una” se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento, por ejemplo, una pluralidad de elementos.

45 El término “que incluye” se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente con, la expresión “que incluye, pero no se limita a”.

El término “o” se usa en el presente para significar, y se usa indistintamente con, el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente de otro modo.

50 Como se usa en el presente documento, “PCSK9” se refiere al gen o proteína proproteína convertasa subtilisina kexina 9. PCSK9 también se conoce como FH3, HCHOLA3, NARC-1 o NARCI. El término PCSK9 incluye PCSK9 humana, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, n° de acceso de GenBank GI:299523249; PCSK9 de ratón, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo,

nº de acceso de GenBank GI:163644257; PCSK9 de rata, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, nº de acceso de GenBank GI:77020249. Ejemplos adicionales de secuencias de ARNm de PCSK9 están fácilmente disponibles usando, por ejemplo, GenBank.

5 Como se usa en el presente documento, “secuencia diana” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen PCSK9, que incluye ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario.

Como se usa en el presente documento, el término “hebra que comprende una secuencia” se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe por la secuencia citada usando la nomenclatura de nucleótidos estándar.

10 “G”, “C”, “A” y “U” representan cada uno generalmente un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como base, respectivamente. “T” y “dT” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un desoxirribonucleótido en el que la nucleobase es timina, por ejemplo, desoxirribotimina, 2'-desoxitimidina o timidina. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” o “desoxirribonucleótido” también pueden referirse a un nucleótido modificado, como se detalla adicionalmente más adelante, o un resto de sustitución sustituto. El experto sabe bien que la guanina, citosina, adenina y uracilo pueden sustituirse con otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de apareamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que lleva tal resto de sustitución. Por ejemplo, sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como su base puede emparejar bases con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden sustituirse en las secuencias de nucleótidos de la invención con un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. Secuencias que comprenden tales restos de sustitución son realizaciones de la invención.

20 Los términos “ARNi”, “agente de iARN”, “agente de ARNi”, “agente de interferencia de ARN”, como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a un agente que contiene ARN como tal término se define en el presente documento, y que media en la escisión dirigida de un transcrito de ARN mediante una ruta del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El ARNi dirige la degradación específica de secuencia del ARNm mediante un proceso conocido como interferencia por ARN (iARN). El ARNi modula, por ejemplo, inhibe, la expresión de PCSK9 en una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto mamífero.

25 En una implementación, un agente de iARN de la invención incluye un ARN monocatenario que interacciona con una secuencia de ARN diana, por ejemplo, una secuencia de ARNm diana de PCSK9, para dirigir la escisión del ARN diana. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que el ARN bicatenario largo introducido en células se rompe en ARNip por una endonucleasa de tipo III conocida como Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, una enzima similar a ribonucleasa-III, procesa el ARNbc en ARN interferentes pequeños de 19-23 pares de bases con nucleótidos protuberantes de 3' de dos bases característicos (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Entonces, los ARNip se incorporan en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) en el que una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNip, permitiendo que la hebra no codificante complementaria guíe el reconocimiento de diana (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Tras la unión al ARNm diana apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinden la diana para inducir el silenciamiento (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Así, en un aspecto, la invención se refiere a un ARN monocatenario (ARNip) generado dentro de una célula y que promueve la formación de un complejo RISC para efectuar el silenciamiento del gen diana, es decir, un gen PCSK9. Por consiguiente, el término “ARNip” también se usa en el presente documento para referirse a una iARN como se ha descrito anteriormente.

30 En otra implementación, el agente de iARN puede ser un ARNip monocatenario que se introduce en una célula u organismo para inhibir un ARNm diana. Los agentes de iARN monocatenarios se unen a la endonucleasa del RISC Argonaute 2, que entonces escinde el ARNm diana. Los ARNip monocatenarios tienen generalmente 15-30 nucleótidos y están químicamente modificados. El diseño y prueba de ARNip monocatenarios se describen en la patente de EE.UU. nº 8,101,348 y en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, cuyos contenidos enteros de cada uno se incorporan por este documento en el presente documento por referencia. Cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en el presente documento puede usarse como ARNip monocatenario como se describe en el presente documento o como químicamente modificado por los métodos descritos en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

35 En otra implementación, un “ARNi” para su uso en las composiciones, usos y métodos de la invención es un ARN bicatenario y se denomina en el presente documento “el agente de iARN bicatenario”, “molécula de ARN bicatenario (ARNbc)”, “agente de ARNbc” o “ARNbc”. El término “ARNbc” se refiere a un complejo de moléculas de ácidos ribonucleicos, que tiene una estructura de dúplex que comprende dos hebras de ácidos nucleicos antiparalelas y sustancialmente complementarias, que se denomina que tienen orientaciones “sentido” y “antisentido” con respecto a un ARN diana, es decir, un gen PCSK9. En algunas realizaciones de la invención, un ARN bicatenario (ARNbc) desencadena la degradación de un ARN diana, por ejemplo, un ARNm, mediante un mecanismo de silenciamiento de genes postranscripcional denominado en el presente documento interferencia por ARN o iARN.

55 En general, la mayoría de los nucleótidos de cada hebra de una molécula de ARNbc son ribonucleótidos, pero como se describe en detalle en el presente documento, cada una o ambas de las hebras también puede incluir uno o más no ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, como se usa en esta memoria descriptiva, un “agente de iARN” puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de

iARN puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Tales modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, como se usa en una molécula tipo ARNip, está englobada por “agente de iARN” para los fines de esta memoria descriptiva y reivindicaciones.

5 Las dos hebras que forman la estructura de dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN mayor, o pueden ser moléculas de ARN separadas. Si las dos hebras son parte de una molécula mayor y, por tanto, están conectadas por una cadena de nucleótidos sin interrumpir entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina un “bucle en horquilla”. Si las dos hebras están conectadas covalentemente por medios distintos de una cadena de nucleótidos sin interrumpir
10 entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la estructura de conexión se denomina un “conector”. Las hebras de ARN pueden tener el mismo número o un número diferente de nucleótidos. El máximo número de pares de bases es el número de nucleótidos en la hebra más corta del ARNbc menos cualquier nucleótido protuberante que esté presente en el dúplex. Además de la estructura de dúplex, un agente de iARN puede comprender uno o más nucleótidos protuberantes.

15 En una implementación, un agente de iARN de la invención es un ARNbc de 24-30 nucleótidos que interacciona con una secuencia de ARN diana, por ejemplo, una secuencia de ARNm diana de PCSK9, para dirigir la escisión del ARN diana. Sin desear ceñirse a teoría alguna, el ARN bicatenario largo introducido en células se rompe en ARNip por una endonucleasa de tipo III conocida como Dicer (Sharp et al. (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, una enzima similar a ribonucleasa-III, procesa el ARNbc en ARN interferentes pequeños de 19-23 pares de bases con nucleótidos
20 protuberantes en 3' de dos bases característicos (Bernstein, et al., (2001) *Nature* 409:363). Entonces, los ARNip se incorporan en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) en el que una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNip, permitiendo que la hebra no codificante complementaria guíe el reconocimiento de diana (Nykanen, et al., (2001) *Cell* 107:309). Tras la unión al ARNm diana apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinden la diana para inducir el silenciamiento (Elbashir, et al., (2001) *Genes Dev.* 15:188). Como se usa en el presente documento, un “nucleótido protuberante” se refiere al nucleótido o nucleótidos sin aparear que sobresalen de la estructura de dúplex de un agente de iARN cuando un extremo 3' de una hebra del agente de iARN se extiende más allá del extremo 5' de la otra hebra, o viceversa. “Romo” o “extremo romo” significa que no hay nucleótidos no apareados en ese extremo del agente de iARN bicatenario, es decir, ningún nucleótido protuberante. Un agente de iARN “de extremos romos” es un ARNbc que es bicatenario en toda su longitud entera, es decir, ningún nucleótido
30 protuberante en ningún extremo de la molécula. Los agentes de iARN de la invención incluyen agentes de iARN con nucleótidos protuberantes en un extremo (es decir, agentes con un nucleótido protuberante y un extremo romo) o con nucleótidos protuberantes en ambos extremos.

El término “hebra no codificante” se refiere a la hebra de un agente de iARN bicatenario que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana (por ejemplo, un ARNm de PCSK9 humana). Como se usa en el presente documento, el término “región complementaria a parte de un ARNm que codifica transtiretina” se refiere a una región en la hebra no codificante que es sustancialmente complementaria a parte de una secuencia de ARNm de PCSK9. Si la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia diana, los desapareamiento son los más tolerados en las regiones terminales y, si están presentes, están generalmente en una región o regiones terminales, por ejemplo, dentro de 6, 5, 4, 3 ó 2 nucleótidos del extremo 5' y/o 3'.

40 El término “hebra codificante”, como se usa en el presente documento, se refiere a la hebra de un ARNbc que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra no codificante.

Como se usa en el presente documento, el término “región de escisión” se refiere a una región que se localiza inmediatamente adyacente al sitio de escisión. El sitio de escisión es el sitio sobre la diana en el que se produce la escisión. En algunas implementaciones, la región de escisión comprende tres bases en cualquier extremo de, y
45 inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas implementaciones, la región de escisión comprende dos bases en cualquier extremo de, e inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas implementaciones, el sitio de escisión se produce específicamente en el sitio unido por los nucleótidos 10 y 11 de la hebra no codificante, y la región de escisión comprende nucleótidos 11, 12 y 13.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término “complementaria”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación con una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse y formar una estructura de dúplex bajo ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como entenderá el experto. Tales condiciones pueden ser, por ejemplo, condiciones rigurosas, pudiendo incluir las condiciones rigurosas: NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6.4, EDTA
55 1 mM, 50 °C o 70 °C durante 12-16 horas seguido de lavado. Pueden aplicarse otras condiciones, tales como condiciones fisiológicamente relevantes como pueden encontrarse dentro de un organismo. Por ejemplo, una secuencia complementaria es suficiente para permitir que avance la función relevante del ácido nucleico, por ejemplo, iARN. El experto podrá determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias según la aplicación definitiva de los nucleótidos hibridados.

60 Las secuencias pueden ser “completamente complementarias” entre sí cuando hay apareamiento de bases de los

nucleótidos de la primera secuencia de nucleótidos con los nucleótidos de la segunda secuencia de nucleótidos a lo largo de la longitud entera de la primera y segunda secuencias de nucleótidos. Sin embargo, si una primera secuencia se denomina “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en el presente documento, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar uno o más, pero generalmente no más de 4, 3 ó 2 pares de bases desapareados tras la hibridación, mientras que se retiene la capacidad para hibridarse en las condiciones más relevantes para su aplicación definitiva. Sin embargo, si se diseñan dos oligonucleótidos para formar, tras la hibridación, uno o más nucleótidos protuberantes monocatenarios, tales nucleótidos protuberantes no deben considerarse desapareamientos con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNbc que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en el que el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido más corto, todavía puede denominarse “completamente complementario” para los fines descritos en el presente documento.

También pueden incluir secuencias “complementarias”, como se usa en el presente documento, o formarse completamente a partir de, pares de bases no de Watson-Crick y/o pares de bases formados a partir de nucleótidos no naturales y modificados, en tanto que se cumplan todos los requisitos anteriores con respecto a su capacidad para hibridarse. Tales pares de bases no de Watson-Crick incluyen, pero no se limitan a, apareamiento de bases de Wobble o Hoogsteen G:U.

Los términos “complementaria”, “completamente complementaria” y “sustancialmente complementaria” en el presente documento pueden usarse con respecto al apareamiento de bases entre la hebra codificante y la hebra no codificante de un ARNbc, o entre la hebra no codificante de un ARNbc y una secuencia diana, como se entenderá del contexto de su uso.

Como se usa en el presente documento, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario a al menos parte de” un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica PCSK9) que incluye una 5' UTR, un marco de lectura abierto (ORF), o una 3' UTR. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario a al menos una parte de un ARNm de PCSK9 si la secuencia es sustancialmente complementaria a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica PCSK9.

El término “inhibir”, como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con “reducir”, “silenciar”, “regular por disminución”, “suprimir” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La expresión “inhibir la expresión de un PCSK9”, como se usa en el presente documento, incluye la inhibición de la expresión de cualquier gen PCSK9 (tal como, por ejemplo, un gen PCSK9 de ratón, un gen PCSK9 de rata, un gen PCSK9 de mono o un gen PCSK9 humano) además de variantes (por ejemplo, variantes que se producen naturalmente) o mutantes de un gen PCSK9. Así, el gen PCSK9 puede ser un gen PCSK9 no mutante, un gen PCSK9 mutante o un gen PCSK9 transgénico en el contexto de una célula genéticamente manipulada, grupo de células u organismo.

“Inhibir la expresión de un gen PCSK9” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen PCSK9, por ejemplo, supresión al menos parcial de la expresión de un gen PCSK9, tal como una inhibición de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %.

La expresión de un gen PCSK9 puede evaluarse basándose en el nivel de cualquier variable asociada a la expresión del gen PCSK9, por ejemplo, nivel de ARNm de PCSK9, nivel de proteína PCSK9 o niveles de lípidos en suero. La inhibición puede evaluarse por una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables en comparación con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utiliza en la materia, por ejemplo, un nivel inicial pre-dosis, o un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no está tratado o está tratado con un control (tal como, por ejemplo, control solo de tampón o control de agente inactivo).

La expresión “poner en contacto una célula con un agente de iARN bicatenario”, como se usa en el presente documento, incluye poner en contacto una célula por cualquier medio posible. Poner en contacto una célula con un agente de iARN bicatenario incluye poner en contacto una célula *in vitro* con el agente de iARN o poner en contacto una célula *in vivo* con el agente de iARN. La puesta en contacto puede hacerse directamente o indirectamente. Así, por ejemplo, el agente de iARN puede ponerse en contacto físico con la célula por la realización individual del método, o alternativamente, el agente de iARN puede ponerse en una situación que permitirá o hará que posteriormente se ponga

en contacto con la célula.

La puesta en contacto de una célula *in vitro* puede hacerse, por ejemplo, incubando la célula con el agente de iARN. La puesta en contacto de una célula *in vivo* puede hacerse, por ejemplo, inyectando el agente de iARN en o cerca del tejido en el que la célula se localiza, o inyectando el agente de iARN en otra área, la circulación sanguínea o el espacio subcutáneo, de forma que el agente llegará posteriormente al tejido en el que se localiza la célula que va a ponerse en contacto. Por ejemplo, el agente de iARN puede contener y/o acoplarse a un ligando, por ejemplo, un ligando de GalNAc3, que dirige el agente de iARN a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado. También son posibles combinaciones de métodos *in vitro* e *in vivo* de poner en contacto. A propósito de los métodos de la invención, una célula también podría ponerse en contacto *in vitro* con un agente de iARN y posteriormente trasplantarse a un sujeto.

10 Un “paciente” o “sujeto”, como se usa en el presente documento, pretende incluir tanto un animal humano como no humano, preferentemente un mamífero, por ejemplo, un mono. Lo más preferentemente, el sujeto o paciente es un ser humano.

15 Una “enfermedad asociada a PCSK9”, como se usa en el presente documento, pretende incluir cualquier enfermedad asociada al gen o proteína PCSK9. Una enfermedad tal puede producirse, por ejemplo, por exceso de producción de la proteína PCSK9, por mutaciones del gen PCSK9, por escisión anormal de la proteína PCSK9, por interacciones anormales entre PCSK9 y otras proteínas u otras sustancias endógenas o exógenas. Enfermedades asociadas a PCSK9 a modo de ejemplo incluyen lipidemias, por ejemplo, hiperlipidemias, y otras formas de desequilibrio de lípidos tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y las afecciones patológicas asociadas a estos trastornos tales como enfermedades cardíacas y circulatorias.

20 “Cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, pretende incluir la cantidad de un agente de iARN que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad asociada a PCSK9, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad (por ejemplo, disminuyendo, mejorando o manteniendo la enfermedad existente o uno o más síntomas de la enfermedad). La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo el agente se administra, la enfermedad y su gravedad y la historia, edad, peso, historia familiar, constitución genética, fase de los procesos patológicos mediados por la expresión de PCSK9, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si los hay, y otras características individuales del paciente que va a tratarse.

25 “Cantidad profilácticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, pretende incluir la cantidad de un agente de iARN que, cuando se administran a un sujeto que todavía no experimenta o muestra los síntomas de una enfermedad asociada a PCSK9, pero que puede tener predisposición a la enfermedad, es suficiente para prevenir o mejorar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. Mejorar la enfermedad incluye ralentizar la evolución de la enfermedad o reducir la gravedad de la enfermedad que se desarrollará después. La “cantidad profilácticamente eficaz” puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo el agente se administra, el grado de riesgo de la enfermedad y la historia, edad, peso, historia familiar, constitución genética, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si los hay, y otras características individuales del paciente que va a tratarse.

35 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad profilácticamente eficaz” también incluye una cantidad de un agente de iARN que produce algún efecto local o sistémico deseado a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. Los agentes de iARN empleados en los métodos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a tal tratamiento.

40 El término “muestra”, como se usa en el presente documento, incluye una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, además de fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, líquido cefalorraquídeo, fluidos oculares, linfa, orina, saliva y similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivarse de órganos, partes de órganos, o fluidos o células particulares dentro de aquellos órganos. En ciertas realizaciones, las muestras pueden derivarse del hígado (por ejemplo, hígado completo o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado tales como, por ejemplo, hepatocitos). En realizaciones preferidas, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a sangre o plasma extraído del sujeto. En otras realizaciones, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a tejido de hígado (o subcomponentes del mismo) derivado del sujeto.

II. ARNi

50 En el presente documento se describen agentes de iARN bicatenario mejorados que inhiben la expresión de un gen PCSK9 en una célula, tal como una célula dentro de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano que tiene un trastorno de lípidos, por ejemplo, hipercolesterolemia y usos de tales agentes de iARN bicatenario.

Los agentes de iARN bicatenario de la divulgación incluyen agentes con modificaciones químicas como se ha desvelado, por ejemplo, en la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/561,710, presentada el 18 de noviembre de 2011, cuyo contenido entero se incorporan en el presente documento por referencia.

55 Como se muestra en el presente documento y en la solicitud provisional nº 61/561,710, puede obtenerse un resultado superior introduciendo uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en una hebra codificante y/o hebra no codificante de un agente de iARN, particularmente en o cerca del sitio de escisión. En

algunas implementaciones, la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN pueden modificarse completamente de otro modo. La introducción de estos motivos interrumpe el patrón de modificación, si está presente, de la hebra codificante y/o no codificante. El agente de iARN puede estar opcionalmente conjugado con un ligando derivado de GalNAc, por ejemplo, en la hebra codificante. Los agentes de iARN resultantes presentan actividad de silenciamiento génico superior.

Más específicamente, se ha descubierto sorprendentemente que cuando la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN bicatenario se modifican completamente para tener uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión de al menos una hebra de un agente de iARN, la actividad de silenciamiento génico del agente de iARN se potenció superiormente.

Por consiguiente, la divulgación proporciona agentes de iARN bicatenario que pueden inhibir la expresión de un gen diana (es decir, un gen proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9)) *in vivo*. El agente de iARN comprende una hebra codificante y una hebra no codificante. Cada hebra del agente de iARN puede oscilar de 12-30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada hebra puede tener entre 14-30 nucleótidos de longitud, 17-30 nucleótidos de longitud, 25-30 nucleótidos de longitud, 27-30 nucleótidos de longitud, 17-23 nucleótidos de longitud, 17-21 nucleótidos de longitud, 17-19 nucleótidos de longitud, 19-25 nucleótidos de longitud, 19-23 nucleótidos de longitud, 19-21 nucleótidos de longitud, 21-25 nucleótidos de longitud, o 21-23 nucleótidos de longitud.

La hebra codificante y la hebra no codificante normalmente forman un ARN bicatenario dúplex ("ARNbc"), también denominado en el presente documento un "agente de iARN". La región de dúplex de un agente de iARN puede tener 12-30 pares de nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la región de dúplex puede tener entre 14-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-30 pares de nucleótidos de longitud, 27-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-21 pares de nucleótidos de longitud, 17-19 pares de nucleótidos de longitud, 19-25 pares de nucleótidos de longitud, 19-23 pares de nucleótidos de longitud, 19-21 pares de nucleótidos de longitud, 21-25 pares de nucleótidos de longitud, o 21-23 pares de nucleótidos de longitud. En otro ejemplo, la región de dúplex está seleccionada de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27 nucleótidos de longitud.

En una implementación, el agente de iARN puede contener una o más regiones de nucleótidos protuberantes y/o grupo de encapuchado en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de una o ambas hebras. El nucleótido protuberante puede tener 1-6 nucleótidos de longitud, por ejemplo 2-6 nucleótidos de longitud, 1-5 nucleótidos de longitud, 2-5 nucleótidos de longitud, 1-4 nucleótidos de longitud, 2-4 nucleótidos de longitud, 1-3 nucleótidos de longitud, 2-3 nucleótidos de longitud, o 1-2 nucleótidos de longitud. Los nucleótidos protuberantes pueden ser el resultado de una hebra que es más larga que la otra, o el resultado de dos hebras de la misma longitud que están escalonadas. El nucleótido protuberante puede formar un desapareamiento con el ARNm diana o puede ser complementario a las secuencias de genes que son elegidas como diana o puede ser otra secuencia. La primera y segunda hebras también pueden unirse, por ejemplo, por bases adicionales para formar una horquilla, o por otros conectores no de base.

En una implementación, los nucleótidos en la región de nucleótidos protuberantes del agente de iARN pueden cada uno ser independientemente un nucleótido modificado o sin modificar que incluye, pero no se limita a, 2'-azúcar modificado, tal como, 2'-F, 2'-O-metilo, timidina (T), 2'-O-metoxietil-5-metiluridina (Teo), 2'-O-metoxietiladenosina (Aeo), 2'-O-metoxietil-5-metilcitosina (m5Ceo), y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, TT puede ser una secuencia de nucleótidos protuberantes para cualquier extremo en cualquier hebra. El nucleótido protuberante puede formar un desapareamiento con el ARNm diana o puede ser complementario a las secuencias de genes que son elegidas como diana o puede ser otra secuencia.

Los nucleótidos protuberantes en 5' o 3' en la hebra codificante, hebra no codificante o ambas hebras del agente de iARN, puede estar fosforilados. En algunas implementaciones, la(s) región (regiones) de nucleótidos protuberantes contiene(n) dos nucleótidos que tienen un fosforotioato entre los dos nucleótidos, en las que los dos nucleótidos pueden ser iguales o diferentes. En una implementación, el nucleótido protuberante está presente en el extremo 3' de la hebra codificante, hebra no codificante, o ambas hebras. En una implementación, este nucleótido protuberante de 3' está presente en la hebra no codificante. En una realización, este nucleótido protuberante de 3' está presente en la hebra codificante.

El agente de iARN puede contener solo un único nucleótido protuberante, que puede fortalecer la actividad de interferencia de la iARN, sin afectar su estabilidad global. Por ejemplo, el nucleótido protuberante monocatenario puede localizarse en el extremo 3' de la hebra codificante o, alternativamente, en el extremo 3' de la hebra no codificante. La iARN también puede tener un extremo romo, localizado en el extremo 5' de la hebra no codificante (o el extremo 3' de la hebra codificante) o viceversa. Generalmente, la hebra no codificante de la iARN tiene un nucleótido protuberante en el extremo 3', y el extremo 5' es romo. Aunque no se desea ceñirse a teoría alguna, el extremo romo asimétrico en el extremo 5' de la hebra no codificante y el nucleótido protuberante del extremo 3' de la hebra no codificante favorece la carga de hebra guía en el proceso de RISC.

En una implementación, el agente de iARN es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 19 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7, 8, 9 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra implementación, el agente de iARN es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 20 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 8, 9, 10 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

5 En otra implementación más, el agente de iARN es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 21 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

10 En una implementación, el agente de iARN comprende una hebra codificante de 21 nucleótidos y una hebra no codificante de 23 nucleótidos, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'; la hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5', en el que un extremo del agente de iARN es romo, mientras que el otro comprende 2 nucleótidos protuberantes. Preferentemente, los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3' de la hebra no codificante. Si los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3' de la hebra no codificante, puede haber dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los que dos de los tres nucleótidos son los nucleótidos protuberantes, y el tercer nucleótido es un nucleótido apareado próximo al nucleótido protuberante. En una implementación, el agente de iARN tiene adicionalmente dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales en tanto el extremo 5' de la hebra codificante como en el extremo 5' de la hebra no codificante.

20 En una implementación, cada nucleótido en la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN, que incluye los nucleótidos que son parte de los motivos, son nucleótidos modificados. En una implementación, cada residuo está independientemente modificado con un 2'-O-metilo o 3'-flúor, por ejemplo, en un motivo alternante. Opcionalmente, el agente de iARN comprende además un ligando (preferentemente GalNAc₃).

25 En una implementación, el agente de iARN comprende hebras codificantes y no codificantes, en el que el agente de iARN comprende una primera hebra que tiene una longitud que es al menos 25 y como máximo 29 nucleótidos y una segunda hebra que tiene una longitud que es como máximo 30 nucleótidos con al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en la posición 11, 12, 13 del extremo 5'; en el que el extremo 3' de la primera hebra y el extremo 5' de la segunda hebra forman un extremo romo y la segunda hebra es 1-4 nucleótidos más larga en su extremo 3' que la primera hebra, en el que la región de dúplex que tiene al menos 25

30 nucleótidos de longitud, y la segunda hebra es suficientemente complementaria a un ARNm diana a lo largo de al menos 19 nucleótidos de la segunda longitud de hebra para reducir la expresión del gen diana cuando el agente de iARN se introduce en una célula de mamífero, y en el que la escisión con Dicer del agente de iARN produce preferencialmente un ARNip que comprende el extremo 3' de la segunda hebra, reduciéndose así la expresión del gen diana en el mamífero. Opcionalmente, el agente de iARN comprende además un ligando.

35 En una implementación, la hebra codificante del agente de iARN contiene al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en la que uno de los motivos se produce en el sitio de escisión en la hebra codificante.

40 En una implementación, la hebra no codificante del agente de iARN también puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en la que uno de los motivos se produce en o cerca del sitio de escisión en la hebra no codificante.

45 Para un agente de iARN que tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el sitio de escisión de la hebra no codificante está normalmente alrededor de las posiciones 10, 11 y 12 desde el extremo 5'. Así, los motivos de tres modificaciones idénticas puede producirse en las posiciones 9, 10, 11; posiciones 10, 11, 12; posiciones 11, 12, 13; posiciones 12, 13, 14; o posiciones 13, 14, 15 de la hebra no codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5' de la hebra no codificante, o, empezando a contar desde el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex del extremo 5' de la hebra no codificante. El sitio de escisión en la hebra no codificante también puede cambiar según la longitud de la región de dúplex del iARN del extremo 5'.

50 La hebra codificante del agente de iARN puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de escisión de la hebra; y la hebra no codificante puede tener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Cuando la hebra codificante y la hebra no codificante forman un dúplex de ARNbc, la hebra codificante y la hebra no codificante puede alinearse de forma que un motivo de los tres nucleótidos en la hebra codificante y un motivo de los tres nucleótidos en la hebra no codificante tengan al menos un solapamiento de nucleótidos, es decir, al menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra codificante forma un par de bases con al menos uno de los tres nucleótidos del

55 motivo en la hebra no codificante. Alternativamente, al menos dos nucleótidos pueden solaparse, o los tres nucleótidos pueden solaparse.

En una implementación, la hebra codificante del agente de iARN puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. El primer motivo puede producirse en o cerca del sitio de escisión de la hebra y los otros motivos pueden ser una modificación de ala. El término "modificación de ala" en el

- presente documento se refiere a un motivo que se produce en otra porción de la hebra que está separada del motivo en o cerca del sitio de escisión de la misma hebra. La modificación de ala está tanto adyacente al primer motivo como está separada por al menos uno o más nucleótidos. Cuando los motivos están inmediatamente adyacentes entre sí, entonces las químicas de los motivos son distintas entre sí y cuando los motivos están separados uno o más nucleótidos, entonces las químicas pueden ser iguales o diferentes. Pueden estar presentes dos o más modificaciones de ala. Por ejemplo, si están presentes dos modificaciones de ala, cada modificación de ala puede producirse en un extremo con respecto al primer motivo que está en o cerca del sitio de escisión o en cualquier lado del motivo principal.
- Al igual que la hebra codificante, la hebra no codificante del agente de iARN puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, produciéndose al menos uno de los motivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Esta hebra no codificante también puede contener una o más modificaciones de ala en un alineamiento similar a las modificaciones de ala que pueden estar presentes en la hebra codificante.
- En una implementación, la modificación de ala en la hebra codificante o hebra no codificante del agente de iARN normalmente no incluye el primer nucleótido terminal o dos nucleótidos terminales en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de la hebra.
- En otra implementación, la modificación de ala en la hebra codificante o hebra no codificante del agente de iARN normalmente no incluye el primer nucleótido apareado o dos nucleótidos apareados dentro de la región de dúplex en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de la hebra.
- Si la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN contienen cada una al menos una modificación de ala, las modificaciones de ala pueden encontrarse en el mismo extremo de la región de dúplex, y tener un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos.
- Si la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN contienen cada una al menos dos modificaciones de ala, la hebra codificante y la hebra no codificante pueden alinearse de forma que dos modificaciones cada una de una hebra se encuentren en un extremo de la región de dúplex, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones cada una de una hebra se encuentran en el otro extremo de la región de dúplex, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones de una hebra se encuentren en cada lado del motivo principal, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos en la región de dúplex.
- En una implementación, cada nucleótido en la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de iARN, que incluye los nucleótidos que son parte de los motivos, puede modificarse. Cada nucleótido puede modificarse con la misma modificación o modificación diferente que puede incluir una o más de alteración de uno o ambos de los oxígenos del fosfato no de enlace y/o de uno o más de los oxígenos del fosfato de enlace; alteración de un constituyente del azúcar de ribosa, por ejemplo, del 2'-hidroxilo en el azúcar de ribosa; sustitución completa del resto fosfato con conectores "defosfo"; modificación o sustitución de una base que se produce naturalmente; y sustitución o modificación del esqueleto de ribosa-fosfato.
- Como los ácidos nucleicos son polímeros de subunidades, muchas de las modificaciones se producen en una posición que se repite dentro de un ácido nucleico, por ejemplo, una modificación de una base, o un resto fosfato, o un O no de enlace de un resto fosfato. En algunos casos, la modificación se producirá en todas las posiciones objeto en el ácido nucleico, pero en muchos casos no se producirá. A modo de ejemplo, una modificación solo puede producirse en una posición del extremo 3' o 5', solo puede producirse en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los 2, 3, 4, 5 ó 10 últimos nucleótidos de una hebra. Una modificación puede producirse en una región bicatenaria, una región monocatenaria, o en ambas. Una modificación solo puede producirse en la región bicatenaria de un ARN o solo puede producirse en una región monocatenaria de un ARN. Por ejemplo, una modificación de fosforotioato en una posición de O no de enlace solo puede producirse en uno o ambos extremos, solo puede producirse en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los 2, 3, 4, 5 ó 10 últimos nucleótidos de una hebra, o puede producirse en regiones bicatenarias y monocatenarias, particularmente en los extremos. El extremo o extremos 5' pueden estar fosforilados.
- Puede ser posible, por ejemplo, potenciar la estabilidad, para incluir bases particulares en nucleótidos protuberantes, o para incluir nucleótidos modificados o sustitutos de nucleótidos, en nucleótidos protuberantes monocatenarios, por ejemplo, en un nucleótido protuberante de 5' o 3', o en ambos. Por ejemplo, puede desearse incluir nucleótidos de purina en nucleótidos protuberantes. En algunas implementaciones, todas o algunas de las bases en un nucleótido protuberante de 3' o 5' puede modificarse, por ejemplo, con una modificación descrita en el presente documento. Las modificaciones puede incluir, por ejemplo, el uso de modificaciones en la posición 2' del azúcar de ribosa con modificaciones que se conocen en la técnica, por ejemplo, el uso de desoxirribonucleótidos, 2'-desoxi-2'-fluoro (2'-F) o 2'-O-metilo modificados en lugar del riboazúcar de la nucleobase, y modificaciones en el grupo fosfato, por ejemplo, modificaciones de fosforotioato. Los nucleótidos protuberantes no necesitan ser homólogos a la secuencia diana.
- En una implementación, cada residuo de la hebra codificante y hebra no codificante está independientemente modificado con LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo o 2'-flúor. Las hebras pueden contener más de una modificación. En una implementación, cada residuo de la hebra codificante y hebra no codificante está independientemente modificado con 2'-O-metilo o 2'-flúor.

Normalmente están presentes al menos dos modificaciones diferentes en la hebra codificante y la hebra no codificante. Aquellas dos modificaciones pueden ser las modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, u otras.

En una implementación, N_a y/o N_b comprenden modificaciones de un patrón alternante. El término "motivo alternante", como se usa en el presente documento, se refiere a un motivo que tiene una o más modificaciones, produciéndose cada modificación en nucleótidos alternantes de una hebra. El nucleótido alternante puede referirse a uno por cada dos nucleótidos o uno por cada tres nucleótidos, o un patrón similar. Por ejemplo, si A, B y C representan cada uno un tipo de modificación al nucleótido, el motivo alternante puede ser "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB..." o "ABCABCABCABC...", etc.

El tipo de modificaciones contenidas en el motivo alternante pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, si A, B, C, D representan cada uno un tipo de modificación en el nucleótido, el patrón alternante, es decir, las modificaciones en cada dos nucleótidos pueden ser las mismas, pero cada una de la hebra codificante o hebra no codificante puede seleccionarse de varias posibilidades de modificaciones dentro del motivo alternante tal como "ABABAB...", "ACACAC..." "BDBDBD..." o "CDCDCD...", etc.

En una implementación, el agente de iARN de la invención comprende el patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra codificante con respecto al patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra no codificante desplazado. El desplazamiento puede ser tal que el grupo modificado de nucleótidos de la hebra codificante se corresponda con un grupo modificado de otro modo de nucleótidos de la hebra no codificante y viceversa. Por ejemplo, cuando se aparea la hebra codificante con la hebra no codificante en el dúplex de ARNbc, el motivo alternante en la hebra codificante puede empezar con "ABABAB" de 5'-3' de la hebra y el motivo alternante en la hebra no codificante puede empezar con "BABABA" de 5'-3' de la hebra dentro de la región de dúplex. Como otro ejemplo, el motivo alternante en la hebra codificante puede empezar con "AABBAABB" de 5'-3' de la hebra y el motivo alternante en la hebra no codificante puede empezar con "BBAABBAA" de 5'-3' de la hebra dentro de la región de dúplex, de manera que haya un desplazamiento completo o parcial de los patrones de modificación entre la hebra codificante y la hebra no codificante.

En una implementación, el agente de iARN que comprende el patrón del motivo alternante de modificación de 2'-O-metilo y modificación de 2'-F en la hebra codificante tiene inicialmente un desplazamiento con respecto al patrón del motivo alternante de modificación de 2'-O-metilo y modificación de 2'-F en la hebra no codificante inicialmente, es decir, el nucleótido modificado con 2'-O-metilo en la hebra codificante aparea bases con un nucleótido modificado con 2'-F en la hebra no codificante y viceversa. La posición 1 de la hebra codificante puede empezar con la modificación de 2'-F y la posición 1 de la hebra no codificante puede empezar con la modificación 2'-O-metilo.

La introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra codificante y/o hebra no codificante interrumpe el patrón de modificación inicial presente en la hebra codificante y/o hebra no codificante. Esta interrupción del patrón de modificación de la hebra codificante y/o no codificante introduciendo uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra codificante y/o no codificante potencia sorprendentemente la actividad de silenciamiento génico para el gen diana.

En una implementación, si el motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos se introduce a cualquiera de las hebras, la modificación del nucleótido siguiente al motivo es una modificación diferente a la modificación del motivo. Por ejemplo, la porción de la secuencia que contiene el motivo es "... N_a YYYN N_b ...", en la que "Y" representa la modificación del motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y " N_a " y " N_b " representan una modificación al nucleótido siguiente al motivo "YYY" que es diferente de la modificación de Y, y en la que N_a y N_b pueden ser modificaciones iguales o diferentes. Alternativamente, N_a y/o N_b pueden estar presentes o ausentes cuando está presente una modificación de ala.

El agente de iARN puede comprender además al menos un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato. La modificación del enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato puede producirse en cualquier nucleótido de la hebra codificante o hebra no codificante o ambas hebras en cualquier posición de la hebra. Por ejemplo, la modificación del enlace internucleotídico puede producirse en cada nucleótido en la hebra codificante y/o hebra no codificante; cada modificación del enlace internucleotídico puede producirse en un patrón alternante en la hebra codificante y/o hebra no codificante; o la hebra codificante o hebra no codificante puede contener ambas modificaciones del enlace internucleotídico en un patrón alternante. El patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la hebra codificante puede ser igual o diferente de aquel de la hebra no codificante, y el patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la hebra codificante puede tener un desplazamiento con respecto al patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la hebra no codificante.

En una implementación, la iARN comprende una modificación del enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato en la región de nucleótidos protuberantes. Por ejemplo, la región de nucleótidos protuberantes puede contener dos nucleótidos que tienen un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato entre los dos nucleótidos. También pueden hacerse modificaciones del enlace internucleotídico para enlazar los nucleótidos protuberantes con los nucleótidos apareados terminales dentro de la región de dúplex. Por ejemplo, al menos 2, 3, 4, o todos los nucleótidos protuberantes, pueden estar enlazados mediante enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato, y opcionalmente, puede haber enlaces internucleotídicos fosforotioato o metilfosfonato adicionales que enlacen el

- nucleótido protuberante con un nucleótido apareado que está junto al nucleótido protuberante. Por ejemplo, puede haber al menos dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los que dos de los tres nucleótidos son nucleótidos protuberantes, y el tercero es un nucleótido apareado junto al nucleótido protuberante. Estos tres nucleótidos terminales pueden estar en el extremo 3' de la hebra no codificante, el extremo 3' de la hebra codificante, el extremo 5' de la hebra no codificante y/o el extremo 5' de la hebra no codificante.
- En una implementación, los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3' de la hebra no codificante, y hay dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en la que dos de los tres nucleótidos son los nucleótidos protuberantes, y el tercer nucleótido es un nucleótido apareado junto al nucleótido protuberante. Opcionalmente, el agente de iARN puede tener adicionalmente os enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales en tanto el extremo 5' de la hebra codificante como en el extremo 5' de la hebra no codificante.
- En una implementación, el agente de iARN comprende desapareamiento(s) con la diana, dentro del dúplex, o combinaciones de los mismos. El desapareamiento puede producirse en la región de nucleótidos protuberantes o la región de dúplex. El par de bases puede clasificarse basándose en su tendencia a promover la disociación o fusión (por ejemplo, en la energía de asociación libre o disociación de un apareamiento particular, el enfoque más simple es examinar los pares en un par de bases individual, aunque también pueden usarse el vecino siguiente o análisis similares). En términos de promover la disociación: se prefiere A:U a G:C; se prefiere G:U a G:C; y se prefiere I:C a G:C (I=inosina). Se prefieren los desapareamientos, por ejemplo, no canónicos o distintos de apareamientos canónicos (como se describe en cualquier parte en el presente documento) a los apareamientos canónicos (A:T, A:U, G:C); y se prefieren apareamientos que incluyen una base universal a los apareamientos canónicos.
- En una implementación, el agente de iARN comprende al menos uno del primer 1, 2, 3, 4 ó 5 pares de bases dentro de las regiones de dúplex del extremo 5' de la hebra no codificante seleccionados independientemente del grupo de: A:U, G:U, I:C, y pares desapareados, por ejemplo, apareamientos no canónicos o distintos de canónicos o apareamientos que incluyen una base universal, para promover la disociación de la hebra no codificante en el extremo 5' del dúplex.
- En una implementación, el nucleótido en la posición 1 dentro de la región de dúplex del extremo 5' en la hebra no codificante está seleccionado del grupo que consiste en A, dA, dU, U y dT. Alternativamente, al menos uno del primer 1, 2 ó 3 pares de bases dentro de la región de dúplex del extremo 5' de la hebra no codificante es un par de bases AU. Por ejemplo, el primer par de bases dentro de la región de dúplex del extremo 5' de la hebra no codificante es un par de bases AU.
- En una implementación, la secuencia de la hebra codificante puede representarse por la fórmula (I):
- 5' n_p-N_a-(XXX)_i-N_b-YYY -N_b-(ZZZ)_j-N_a-n_q 3' (I)
- en la que:
- i y j son cada uno independientemente 0 ó 1;
- p y q son cada uno independientemente 0-6;
- cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;
- cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;
- cada n_p y n_q representan independientemente un nucleótido protuberante;
- en la que N_b y Y no tienen la misma modificación; y
- XXX, YYY y ZZZ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. Preferentemente, YYY es todos nucleótidos modificados con 2'-F.
- En una implementación, N_a y/o N_b comprenden modificaciones de patrón alternante.
- En una implementación, el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante. Por ejemplo, si el agente de iARN tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el motivo YYY puede producirse en o la vecindad del sitio de escisión (por ejemplo: puede producirse en las posiciones 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 u 11, 12, 13) de - la hebra codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido, desde el extremo 5'; u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'.
- En una implementación, i es 1 y j es 0, o i es 0 y j es 1, o tanto i como j son 1. La hebra codificante puede, por tanto, representarse por las siguientes fórmulas:
- 5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); o

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

Si la hebra codificante se representa por la fórmula (Ib), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados

Si la hebra codificante se representa como la fórmula (Ic), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Si la hebra codificante se representa como la fórmula (Id), cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Preferentemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X, Y y Z puede ser igual o diferente entre sí.

En otras implementaciones, i es 0 y j es 0, y la hebra codificante puede representarse por la fórmula:

5' n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3' (Ia).

Si la hebra codificante se representa por la fórmula (Ia), cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

En una implementación, la secuencia de la hebra no codificante de la iARN puede representarse por la fórmula (II):

5' n_q-N_a'-(Z'Z'Z')_k-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')_l-N_a'-n_p' 3' (II)

en la que:

k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

p' y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

cada n_p' y n_q' representan independientemente un nucleótido protuberante;

en la que N_b' y Y' no tienen la misma modificación;

y

X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una implementación, N_a' y/o N_b' comprenden modificaciones de patrón alternante.

El motivo Y'Y'Y' se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra no codificante. Por ejemplo, si el agente de iARN tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el motivo Y'Y'Y' puede producirse en las posiciones 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; o 13, 14, 15 de la hebra no codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido, desde el extremo 5'; u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'. Preferentemente, el motivo Y'Y'Y' se produce en las posiciones 11, 12, 13.

En una implementación, el motivo Y'Y'Y' es todo nucleótidos modificados con 2'-OMe.

En una implementación, k es 1 y l es 0, o k es 0 y l es 1, o tanto k como l son 1.

La hebra no codificante puede, por tanto, representarse por las siguientes fórmulas:

5' n_q-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3' (IIb);

5' n_q-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3' (IIc); o

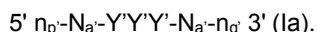
5' n_q-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p' 3' (IId).

Si la hebra no codificante se representa por la fórmula (IIb), N_b' representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

5 Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IIc), N_b' representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

10 Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IId), cada N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados. Preferentemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En otras implementaciones, k es 0 y l es 0 y la hebra no codificante puede representarse por la fórmula:



Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IIa), cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

15 Cada uno de X' , Y' y Z' puede ser igual o diferente entre sí.

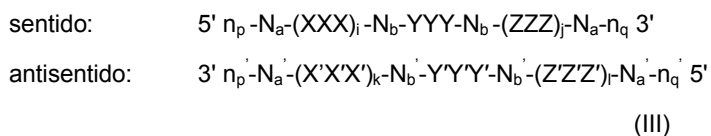
Cada nucleótido de la hebra codificante y la hebra no codificante puede estar independientemente modificado con LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-hidroxilo o 2'-flúor. Por ejemplo, cada nucleótido de la hebra codificante y la hebra no codificante está independientemente modificado con 2'-O-metilo o 2'-flúor. Cada X , Y , Z , X' , Y' y Z' , en particular, puede representar una modificación de 2'-O-metilo o una modificación de 2'-flúor.

20 En una implementación, la hebra codificante del agente de iARN puede contener el motivo YYY que se produce en las posiciones 9, 10 y 11 de la hebra cuando la región de dúplex tiene 21 nt, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5', u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'; y Y representa modificación de 2'-F. La hebra codificante puede contener adicionalmente un motivo XXX o motivos ZZZ como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y XXX y ZZZ representan cada uno independientemente una modificación de 2'-OME o modificación de 2'-F.

25 En una implementación la hebra no codificante puede contener el motivo Y'Y'Y' que se produce en las posiciones 11, 12, 13 de la hebra, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5', u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'; y Y' representa modificación de 2'-O-metilo. La hebra no codificante puede contener adicionalmente un motivo X'X'X' o motivos Z'Z'Z' como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y X'X'X' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente una modificación de 2'-OME o modificación de 2'-F.

30 La hebra codificante representada por una cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) anteriores forma un dúplex con una hebra no codificante que se representa por una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), respectivamente.

35 Por consiguiente, los agentes de iARN para su uso en los métodos descritos pueden comprender una hebra codificante y una hebra no codificante, teniendo cada hebra 14 a 30 nucleótidos, el dúplex de iARN representado por la fórmula (III):



en la que:

40 i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

45 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

en la que

cada n_p' , n_p , n_q' y n_q , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante; y

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

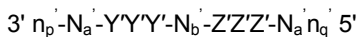
En una realización, i es 0 y j es 0; o i es 1 y j es 0; o i es 0 y j es 1; o tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1. En otra realización, k es 0 y l es 0; o k es 1 y l es 0; k es 0 y l es 1; o tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

5 Combinaciones a modo de ejemplo de la hebra codificante y la hebra no codificante que forman un dúplex de iARN incluyen las siguientes fórmulas:

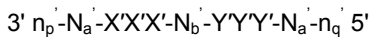
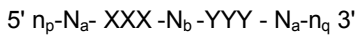


(IIIa)

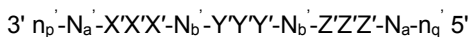
10 $5' n_p - N_a - YYY - N_b - ZZZ - N_a - n_q 3'$



(IIIb)



15 (IIIc)



(IIIId)

20 Si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIa), cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIb), cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-10, 1-7, 1-5 ó 1-4 nucleótidos modificados. Cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

25 Si el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIc), cada N_b , N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

30 Si el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIId), cada N_b , N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a , N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados. Cada uno de N_a , N_a' , N_b y N_b' comprende independientemente modificaciones de patrón alternante.

Cada uno de X, Y y Z en las fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIId) puede ser igual o diferente entre sí.

35 Si el agente de iARN se representa por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIId), al menos uno de los nucleótidos Y puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Y'. Alternativamente, al menos dos de los nucleótidos Y forman pares de bases con los nucleótidos Y' correspondientes; o los tres de los nucleótidos Y forman todos pares de bases con los nucleótidos Y' correspondientes.

Si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIb) o (IIIId), al menos uno de los nucleótidos Z puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Z'. Alternativamente, al menos dos de los nucleótidos Z forman pares de bases con los nucleótidos Z' correspondientes; o los tres de los nucleótidos Z forman todos pares de bases con los nucleótidos Z' correspondientes.

40 Si el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIc) o (IIIId), al menos uno de los nucleótidos X puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos X'. Alternativamente, al menos dos de los X nucleótidos forman pares de bases con los nucleótidos X' correspondientes; o los tres de los X nucleótidos forman todos pares de bases con los nucleótidos X' correspondientes.

45 En una implementación, la modificación en el nucleótido Y es diferente de la modificación en el nucleótido Y', la modificación en el nucleótido Z es diferente de la modificación en el nucleótido Z', y/o la modificación en el nucleótido X es diferente de la modificación en el nucleótido X'.

En una implementación, si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIc), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor. En otra realización, si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIc), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor y $n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato. En otra realización más, si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIc), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, $n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente. En otra realización, si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIc), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, $n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una implementación, si el agente de iARN se representa por la fórmula (IIIa), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, $n_p' > 0$ y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una implementación, el agente de iARN es un multímero que contiene al menos dos dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIc), en el que los dúplex están conectados por un conector. El conector puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero comprende además un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

En una implementación, el agente de iARN es un multímero que contiene tres, cuatro, cinco, seis o más dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIc), en el que los dúplex están conectados por un conector. El conector puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero comprende además un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

En una implementación, dos agentes de iARN representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIc) están enlazados entre sí en el extremo 5', y uno o ambos de los extremos 3' y están opcionalmente conjugados con un ligando. Cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

Diversas publicaciones describen agentes de iARN multiméricos que pueden usarse en los métodos de la invención. Tales publicaciones incluyen el documento WO2007/091269, patente de EE.UU. n° 7858769, documentos WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 y WO2011/031520, cuyos contenidos enteros de cada uno se incorporan por este documento en el presente documento por referencia.

El agente de iARN que contiene conjugaciones de uno o más restos de hidrato de carbono con un agente de iARN puede optimizar una o más propiedades del agente de iARN. En muchos casos, el resto de hidrato de carbono se unirá a una subunidad modificada del agente de iARN. Por ejemplo, el azúcar de ribosa de una o más subunidades de ribonucleótido de un agente de ARNbc puede sustituirse con otro resto, por ejemplo, un vehículo no de hidrato de carbono (preferentemente cíclico) con el que está unido un ligando de hidrato de carbono. Una subunidad de ribonucleótido en la que el azúcar de ribosa de la subunidad se ha sustituido así se denomina en el presente documento una subunidad de modificación de sustitución de ribosa (RRMS). Un vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos carbocíclicos, es decir, todos los átomos de anillo son átomos de carbono, o un sistema de anillos heterocíclicos, es decir, uno o más átomos del anillo pueden ser un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos monocíclicos, o puede contener dos o más anillos, por ejemplo, anillos condensados. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos completamente saturados, o puede contener uno o más dobles enlaces.

El ligando puede unirse al polinucleótido mediante un vehículo. Los vehículos incluyen (i) al menos un "punto de unión al esqueleto", preferentemente dos "puntos de unión al esqueleto" y (ii) al menos un "punto de unión al anclaje". Un "punto de unión al esqueleto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional, por ejemplo, un grupo hidroxilo, o generalmente, un enlace disponible para, y que es adecuado para la incorporación del vehículo en el esqueleto, por ejemplo, el esqueleto de fosfato, o fosfato modificado, por ejemplo, que contiene azufre, de un ácido ribonucleico. Un "punto de unión al anclaje" (TAP) en algunas realizaciones se refiere a un átomo del anillo constituyente del vehículo cíclico, por ejemplo, un átomo de carbono o un heteroátomo (distinto de un átomo que proporciona un punto de unión al esqueleto), que conecta un resto seleccionado. El resto puede ser, por ejemplo, un hidrato de carbono, por ejemplo monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido. Opcionalmente, el resto seleccionado está conectado por un anclaje intermedio al vehículo cíclico. Así, el vehículo cíclico frecuentemente incluirá un grupo funcional, por ejemplo, un grupo amino, o generalmente, proporcionará un enlace, que es adecuado para la incorporación o anclaje de otra entidad química, por ejemplo, un ligando al anillo constituyente.

Los agentes de iARN pueden conjugarse con un ligando mediante un vehículo, en el que el vehículo puede ser grupo cíclico o grupo acíclico; preferentemente, el grupo cíclico está seleccionado de pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo,

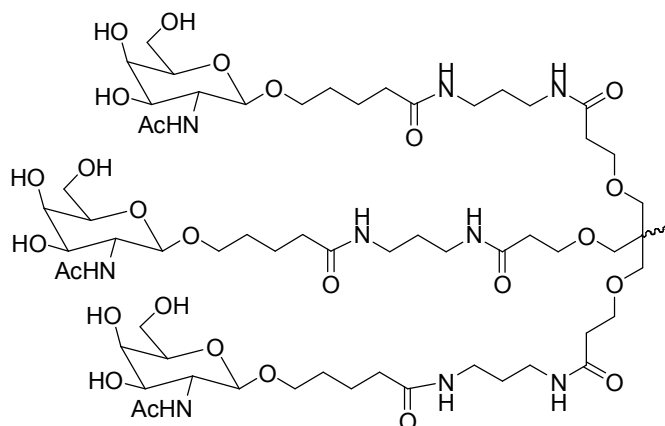
imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y decalina; preferentemente, el grupo acíclico está seleccionado de esqueleto de serinol o esqueleto de dietanolamina.

5 En ciertas implementaciones específicas, el agente de iARN para su uso en los métodos de la invención es un agente seleccionado del grupo de agentes enumerados en la Tabla 1 y Tabla 2.

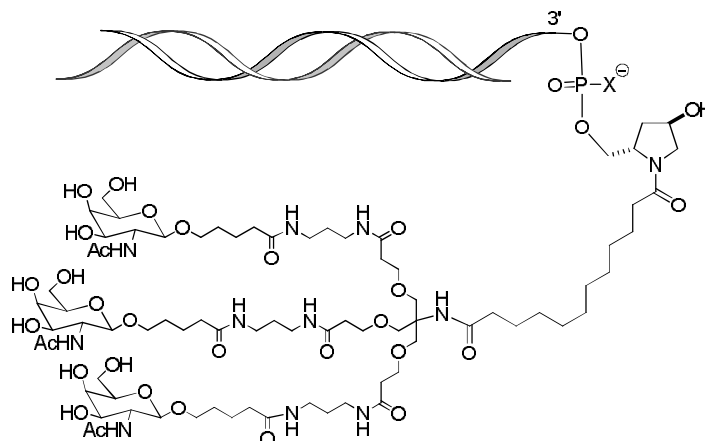
Estos agentes puede comprender además un ligando.

A. *Ligandos*

10 Los agentes de ARN bicatenario (ARNbc) pueden conjugarse opcionalmente con uno o más ligandos. El ligando puede unirse a la hebra codificante, hebra no codificante o ambas hebras, en el extremo 3', extremo 5' o ambos extremos. Por ejemplo, el ligando puede conjugarse con la hebra codificante. En realizaciones preferidas, el ligando se conjuga con el extremo 3' de la hebra codificante. En una realización preferida, el ligando es un ligando de GalNAc. En realizaciones particularmente preferidas, el ligando es GalNAc₃:



15 En algunas realizaciones, el ligando, por ejemplo, ligando de GalNAc, está unido al extremo 3' del agente de iARN. En una realización, el agente de iARN está conjugado con el ligando, por ejemplo, ligando de GalNAc, como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S. En una implementación, X es O.

20 Puede acoplarse una amplia variedad de entidades a los agentes de iARN de la presente invención. Restos preferidos son ligandos, que se acoplan, preferentemente covalentemente, tanto directa como indirectamente mediante un anclaje intermedio.

25 En implementaciones preferidas, un ligando altera la distribución, elección de diana o vida útil de la molécula en la que se incorpora. En implementaciones preferidas, un ligando proporciona una afinidad potenciada por una diana seleccionada, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimento, receptor, por ejemplo, un compartimento celular o de órgano, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación con una especie tal como un ligando. Los ligandos que proporcionan afinidad potenciada por una diana seleccionada también se llaman ligandos que eligen diana.

Algunos ligandos pueden tener propiedades endosomolíticas. Los ligandos endosomolíticos promueven la lisis del endosoma y/o transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. El ligando endosomolítico puede ser un péptido polianiónico o peptidomimético que muestra actividad de la membrana dependiente del pH y fusogenicidad. En una realización, el ligando endosomolítico asume su conformación activa a pH endosómico. La conformación "activa" es aquella conformación en la que el ligando endosomolítico promueve la lisis del endosoma y/o transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. Ligandos endosomolíticos a modo de ejemplo incluyen el péptido GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), el péptido EALA (Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) y sus derivados (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). En una realización, el componente endosomolítico puede contener un grupo químico (por ejemplo, un aminoácido) que experimentará un cambio en la carga o protonación en respuesta a un cambio en el pH. El componente endosomolítico puede ser lineal o ramificado.

Los ligandos pueden mejorar las propiedades de transporte, hibridación y especificidad y también pueden mejorar la resistencia a nucleasas del oligorribonucleótido natural o modificado resultante, o una molécula polimérica que comprenda cualquier combinación de monómeros descritos en el presente documento y/o ribonucleótidos naturales o modificados

Los ligandos pueden incluir en general modificadores terapéuticos, por ejemplo, para potenciar la captación; compuestos de diagnóstico o grupos indicadores, por ejemplo, para monitorizar la distribución; agentes de reticulación; y restos que confieren resistencia a nucleasas. Ejemplos generales incluyen lípidos, esteroides, vitaminas, azúcares, proteínas, péptidos, poliaminas y peptidomiméticos.

Los ligandos pueden incluir una sustancia que se produce naturalmente, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) o globulina); un hidrato de carbono (por ejemplo, un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido. El ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido sintético, un oligonucleótido (por ejemplo, un aptámero). Ejemplos de poliaminoácidos incluyen poliaminoácido es una polilisina (PLL), ácido poli-L- aspártico, ácido poli-L- glutámico, copolímero de estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli(L-lactida-co-glicolida), copolímero de éter divinílico-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poliuretano, poli(ácido 2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Ejemplos de poliaminas incluyen: polietilénimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrímica, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina, o un péptido helicoidal alfa.

Los ligandos también pueden incluir grupos que eligen diana, por ejemplo, un agente que elige como diana célula o tejido, por ejemplo, una lectina, glucoproteína, lípido o proteína, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula especificada tal como una célula de riñón. Un grupo que elige diana puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glucoproteína, proteína A tensioactiva, hidrato de carbono de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glucosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina, un péptido RGD, un peptidomimético de RGD o un aptámero.

Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercalantes (por ejemplo, acridinas), reticulantes (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, safirinas), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales o un quelante (por ejemplo, EDTA), moléculas lipófilas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantanoacético, ácido 1-pirenobutírico, dihidrotestosterona, 1,3-bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloheptóxido, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina y conjugados de péptidos (por ejemplo, péptido de Antennapedia, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (por ejemplo, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (por ejemplo, biotina), facilitadores del transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo, imidazol, bisimidazol, histamina, agrupaciones de imidazol, conjugados de acridina-imidazol, complejos de Eu³⁺ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Los ligandos pueden ser proteínas, por ejemplo, glucoproteínas, o péptidos, por ejemplo, moléculas que tienen una afinidad específica por un co-ligando, o anticuerpos, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula especificada tal como una célula cancerosa, célula endotelial o célula ósea. Los ligandos también pueden incluir hormonas y receptores de hormonas. También pueden incluir especies no peptídicas, tales como lípidos, lectinas, hidratos de carbono, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente o aptámeros. El ligando puede ser, por ejemplo, un lipopolisacárido, un activador de MAP cinasa p38, o un activador de NF-κB.

El ligando puede ser una sustancia, por ejemplo, un fármaco, que puede aumentar la captación del agente de ARNi en la célula, por ejemplo, rompiendo el citoesqueleto de la célula, por ejemplo, rompiendo los microtúbulos, microfilamentos y/o filamentos intermedios de la célula. El fármaco puede ser, por ejemplo, taxon, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, jasplakinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina o mioservina.

El ligando puede aumentar la captación del oligonucleótido en la célula, por ejemplo, activando una respuesta inflamatoria. Ligandos a modo de ejemplo que tendrían un efecto tal incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 beta o interferón gamma.

5 En un aspecto, el ligando es un lípido o molécula basada en lípido. Un lípido o molécula basada en lípido tal se une preferentemente a proteína del suero, por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA). Un ligando que se une a HSA permite la distribución del conjugado a un tejido diana, por ejemplo, un tejido diana no de riñón del cuerpo. Por ejemplo, el tejido diana puede ser el hígado, que incluye células del parénquima del hígado. Otras moléculas que pueden unirse a HSA también pueden usarse como ligandos. Por ejemplo, pueden usarse naproxeno o aspirina. Un lípido o ligando basado en lípido puede (a) aumentar la resistencia a la degradación del conjugado, (b) aumentar la elección de diana o 10 transporte en una célula diana o membrana celular, y/o (c) puede usarse para ajustar la unión a una proteína del suero, por ejemplo, HSA.

Un ligando basado en lípido puede usarse para modular, por ejemplo, controlar la unión del conjugado a un tejido diana. Por ejemplo, será menos probable que un lípido o ligando basado en lípido que se une a HSA más fuertemente se dirija al riñón y, por tanto, será menos probable que sea eliminado del cuerpo. Puede usarse un ligando de lípido o basado en 15 lípido que se une a HSA menos fuertemente para dirigir el conjugado al riñón.

En una implementación preferida, el ligando basado en lípido se une a HSA. Preferentemente, se une a HSA con una afinidad suficiente de forma que el conjugado se distribuya preferentemente a un tejido no de riñón. Sin embargo, se prefiere que la afinidad no sea tan fuerte que la unión HSA-ligando no pueda invertirse.

20 En otra implementación preferida, el ligando basado en lípido se une a HSA débilmente o no se une en absoluto, de forma que el conjugado se distribuirá preferentemente en el riñón. También pueden usarse otros restos que se dirigen a las células del riñón en lugar de o además del ligando basado en lípido.

En otro aspecto, el ligando es un resto, por ejemplo, una vitamina, que es captada por una célula diana, por ejemplo, una célula proliferante. Éstas son particularmente útiles para tratar trastornos caracterizados por proliferación celular no deseada, por ejemplo, de tipo maligno o no maligno, por ejemplo, células cancerosas. Vitaminas a modo de ejemplo 25 incluyen vitamina A, E y K. Otras vitaminas a modo de ejemplo incluyen vitaminas B, por ejemplo, ácido fólico, B12, riboflavina, biotina, piridoxal u otras vitaminas o nutrientes captados por células cancerosas. También se incluyen HAS, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

En otro aspecto, el ligando es un agente de permeación celular, preferentemente un agente de permeación celular helicoidal. Preferentemente, el agente es anfipático. Un agente a modo de ejemplo es un péptido tal como tat o 30 Antennopodia. Si el agente es un péptido, puede modificarse, que incluye un peptidomimético, invertómeros, enlaces no peptídicos o pseudo-peptídicos, y el uso de D-aminoácidos. El agente helicoidal es preferentemente un agente helicoidal alfa, que preferentemente tiene una fase lipófila y una lipófoba.

El ligando puede ser un péptido o peptidomimético. Un peptidomimético (también denominado en el presente documento un oligopeptidomimético) es una molécula capaz de plegarse en una estructura tridimensional definida 35 similar a un péptido natural. El resto de péptido o peptidomimético puede tener aproximadamente 5-50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 aminoácidos de longitud. Un péptido o peptidomimético puede ser, por ejemplo, un péptido de permeación celular, péptido catiónico, péptido anfipático o péptido hidrófobo (por ejemplo, que consiste principalmente de Tyr, Trp o Phe). El resto de péptido puede ser un péptido dendrímero, péptido limitado o péptido reticulado. En otra alternativa, el resto de péptido puede incluir una secuencia de translocalización de la membrana hidrófoba (MTS). Un péptido que contiene MTS hidrófoba a modo de ejemplo es 40 RFGF que tiene la secuencia de aminoácidos AAVALLPAVLLALLAP (SEC ID N°: 1). Un análogo de RFGF (por ejemplo, secuencia de aminoácidos AALLPVLLAAP (SEC ID N°: 2)) que contiene una MTS hidrófoba también puede ser un resto que elige diana. El resto de péptido puede ser un péptido de "administración", que puede llevar grandes moléculas polares que incluyen péptidos, oligonucleótidos y proteína a través de las membranas celulares. Por ejemplo, se ha encontrado que las secuencias de la proteína Tat del VIH (GRKKRRQRRRPPQ (SEC ID N°: 3)) y la proteína Antennopodia de *Drosophila* (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEC ID N°: 4)) pueden funcionar como péptidos de 45 administración. Un péptido o peptidomimético puede codificarse por una secuencia de ADN aleatoria, tal como un péptido identificado de una biblioteca de expresión in fago, o biblioteca combinatoria de una perla-un compuesto (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). Preferentemente, el péptido o peptidomimético anclado a un agente de 50 ARNi mediante una unidad de monómero incorporada es un péptido que elige como diana una célula tal como un péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), o mimético RGD. Un resto de péptido puede oscilar en longitud de aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos. Los restos de péptido pueden tener una modificación estructural, tal como para aumentar la estabilidad o dirigir propiedades conformacionales. Puede utilizarse cualquiera de las modificaciones estructurales descritas más adelante. Puede usarse un resto de péptido RGD para 55 elegir como diana una célula tumoral, tal como una célula tumoral endotelial o una célula tumoral de cáncer de mama (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). Un péptido RGD puede facilitar dirigir un agente de ARNi a tumores de una variedad de otros tejidos, que incluyen el pulmón, riñón, bazo o hígado (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Preferentemente, el péptido RGD facilitará el dirigir un agente de ARNi al riñón. El péptido RGD puede ser lineal o cíclico, y puede modificarse, por ejemplo, glucosilarse o metilarse para facilitar el ser dirigido a tejidos 60 específicos. Por ejemplo, un péptido RGD glucosilado puede administrar un agente de ARNi a una célula tumoral que

expresa $\alpha_v\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001). Pueden usarse péptidos que eligen como diana marcadores enriquecidos en células proliferantes. Por ejemplo, los péptidos y peptidomiméticos que contienen RGD pueden dirigirse a células cancerosas, en particular células que presentan una integrina. Así, podrían usarse péptidos RGD, péptidos cíclicos que contienen RGD, péptidos RGD que incluyen D-aminoácidos, además de miméticos de RGD sintéticos. Además de RGD, pueden usarse otros restos que eligen como diana el ligando de integrina. Generalmente, tales ligandos pueden usarse para controlar las células proliferantes y la angiogénesis. Conjugados preferidos de este tipo de ligando eligen como diana PECAM-1, VEGF, u otro gen de cáncer, por ejemplo, un gen de cáncer descrito en el presente documento.

Un "péptido de permeación celular" puede permear en una célula, por ejemplo, una célula microbiana, tal como una célula bacteriana o fúngica, o una célula de mamífero, tal como una célula humana. Un péptido de permeación en células microbianas puede ser, por ejemplo, un péptido lineal α -helicoidal (por ejemplo, LL-37 o Ceropin P1), un péptido que contiene enlace disulfuro (por ejemplo, α -defensina, β -defensina o bactenecina), o un péptido que contiene solo uno o dos aminoácidos dominantes (por ejemplo, PR-39 o indolicidina). Un péptido de permeación celular también puede incluir una señal de localización nuclear (NLS). Por ejemplo, un péptido de permeación celular puede ser un péptido anfipático bipartito, tal como MPG, que se deriva del dominio del péptido de fusión de gp41 del VIH-1 y NLS del antígeno T grande del SV40 (Simeoni *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 31:2717-2724, 2003).

En una implementación, un péptido que elige diana puede ser un péptido α -helicoidal anfipático. Péptidos α -helicoidales anfipáticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cecropinas, paradaxinas, buforina, CPF, péptido similar a bombinina (BLP), catelicidinas, ceratotoxinas, péptidos de *S. clava*, péptidos antimicrobianos intestinales de pez bruja (HFIAP), magaininas, brevininas-2, dermaseptinas, melitinas, pleurocidina, péptidos de H₂A, péptidos de *Xenopus*, esculentinas-1 y caerinas. Se considerarán preferentemente varios factores para mantener la integridad de la estabilidad de la hélice. Por ejemplo, se utilizará un número máximo de residuos de estabilización de la hélice (por ejemplo, leu, ala o lys) y se utilizará un número mínimo de residuos de desestabilización de la hélice (por ejemplo, prolina, o unidades monoméricas cíclicas. Se considerará el residuo de encapuchado (por ejemplo, Gly es un residuo de encapuchado de N a modo de ejemplo y/o puede usarse amidación del extremo C para proporcionar un enlace de H adicional para estabilizar la hélice. La formación de puentes salinos entre residuos con cargas opuestas, separadas por $i \pm 3$, o $i \pm 4$ posiciones, puede proporcionar estabilidad. Por ejemplo, residuos catiónicos tales como lisina, arginina, homo-arginina, ornitina o histidina pueden formar puentes salinos con los residuos aniónicos glutamato o aspartato.

Ligandos de péptido y peptidomimético incluyen aquellos que tienen péptidos que se producen naturalmente o modificados, por ejemplo, péptidos D o L; péptidos α , β o γ ; N-metilpéptidos; azapéptidos; péptidos que tienen uno o más enlaces amida, es decir, peptídicos, sustituidos con uno o más enlaces urea, tiourea, carbamato o sulfonilurea; o péptidos cíclicos.

El ligando que elige diana puede ser cualquier ligando que pueda dirigirse a un receptor específico. Ejemplos son: folato, GalNAc, galactosa, manosa, manosa-6P, agrupaciones de azúcares tales como agrupación de GalNAc, agrupación de manosa, agrupación de galactosa o un aptámero. Una agrupación es una combinación de dos o más unidades de azúcar. Los ligandos que eligen diana también incluyen ligandos de receptor de integrina, ligandos de receptor de quimiocina, transferrina, biotina, ligandos de receptor de serotonina, PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, ligandos de LDL y HDL. Los ligandos también pueden basarse en ácido nucleico, por ejemplo, un aptámero. El aptámero puede estar sin modificar o tener cualquier combinación de modificaciones desveladas en el presente documento.

Los agentes de liberación endosómica incluyen imidazoles, poli u oligoimidazoles, PEI, péptidos, péptidos fusogénicos, policaboxilatos, policationes, oligo o policationes o aniones enmascarados, acetales, poliacetales, cetales/policetales, ortoésteres, polímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o desenmascaradas, dendrímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o desenmascaradas.

Modulador PC representa modulador farmacocinético. Moduladores PC incluyen lipófilos, ácidos biliares, esteroides, análogos de fosfolípidos, péptidos, agentes de unión a proteínas, PEG, vitaminas, etc. Moduladores PC a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, colesterol, ácidos grasos, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, fosfolípidos, esfingolípidos, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, etc. Los oligonucleótidos que comprenden varios enlaces fosforotioato también son conocidos por unirse a proteína del suero, así, oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples enlaces fosforotioato en el esqueleto también son aceptados para la presente invención como ligandos (por ejemplo, como agentes de modulación PC).

Además, los aptámeros que se unen a componentes del suero (por ejemplo, proteínas del suero) también son aceptados para la presente invención como ligandos moduladores PC.

Otros conjugados de ligando aceptados por la invención se describen en las solicitudes de patente de EE.UU. USSN: 10/916,185, presentada el 10 de agosto de 2004; USSN: 10/946,873, presentada el 21 de septiembre de 2004; USSN: 10/833,934, presentada el 3 de agosto de 2007; USSN: 11/115,989 presentada el 27 de abril de 2005 y USSN: 11/944,227 presentada el 21 de noviembre de 2007.

Si dos o más ligandos están presentes, los ligandos pueden todos tener las mismas propiedades, todos tener propiedades diferentes, o algunos ligandos tienen las mismas propiedades mientras que otros tienen propiedades diferentes. Por ejemplo, un ligando puede tener propiedades de elección de diana, tener actividad endosomolítica o tener propiedades de modulación PC. En una realización preferida, todos los ligandos tienen propiedades diferentes.

5 Los ligandos pueden acoplarse a los oligonucleótidos en diversos sitios, por ejemplo, extremo 3', extremo 5', y/o en una posición interna. En realizaciones preferidas, el ligando está unido a los oligonucleótidos mediante un anclaje intermedio, por ejemplo, un vehículo descrito en el presente documento. El ligando o ligando anclado puede estar presente en un monómero cuando el monómero se incorpora en la hebra en crecimiento. En algunas realizaciones, el ligando puede incorporarse mediante acoplamiento con un monómero "precursor" después de que el monómero "precursor" se haya incorporado en la hebra en crecimiento. Por ejemplo, un monómero que tiene, por ejemplo, un anclaje terminado en amino (es decir, que no tiene ligando asociado), por ejemplo, TAP-(CH₂)_nNH₂ puede incorporarse en una hebra de oligonucleótido en crecimiento. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene un grupo electrófilo, por ejemplo, un grupo éster pentafluorofenílico o aldehído, puede unirse posteriormente al monómero precursor acoplando el grupo electrófilo del ligando al grupo nucleófilo terminal del anclaje del monómero precursor.

En otro ejemplo, puede incorporarse un monómero que tiene un grupo químico adecuado para tomar parte en la reacción de química de Click, por ejemplo, un anclaje/conector terminado en azida o alquino. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene grupo químico complementario, por ejemplo, un alquino o azida puede unirse al monómero precursor acoplando juntos el alquino y la azida.

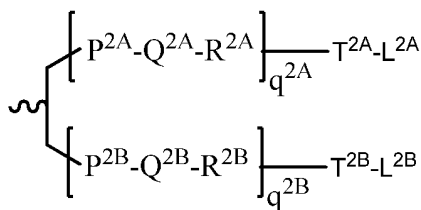
Para oligonucleótidos bicatenarios, los ligandos pueden unirse a una o ambas hebras. En algunas realizaciones, un agente de ARNi bicatenario contiene un ligando conjugado con la hebra codificante. En otras realizaciones, un agente de ARNi bicatenario contiene un ligando conjugado con la hebra no codificante.

En algunas implementaciones, el ligando puede conjugarse con nucleobases, restos de azúcar o enlaces internucleosídicos de moléculas de ácidos nucleicos. La conjugación con nucleobases de purina o derivados de la misma puede producirse en cualquier posición que incluye, átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas realizaciones, las posiciones 2, 6, 7 u 8 de una nucleobase de purina están unidas a un resto de conjugado. La conjugación con nucleobases de pirimidina o derivados de la misma también puede producirse en cualquier posición. En algunas realizaciones, las posiciones 2, 5 y 6 de una nucleobase de pirimidina pueden estar sustituidas con un resto de conjugado. La conjugación con restos de azúcar de nucleósidos puede producirse en cualquier átomo de carbono. Átomos de carbono de ejemplo de un resto de azúcar que puede unirse a un resto de conjugado incluyen los átomos de carbono 2', 3' y 5'. La posición 1' también puede unirse a un resto de conjugado, tal como en un residuo abásico. Los enlaces internucleosídicos también pueden llevar restos de conjugado. Para enlaces que contienen fósforo (por ejemplo, fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditioato, fosforoamidato y similares), el resto de conjugado puede unirse directamente al átomo de fósforo o a un átomo de O, N o S unido al átomo de fósforo. Para enlaces internucleosídicos que contienen amina o amida (por ejemplo, PNA), el resto de conjugado puede unirse al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

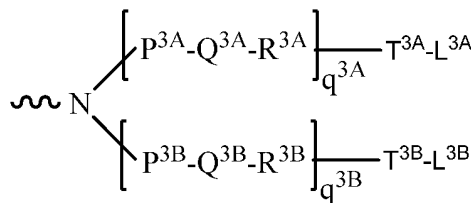
Puede usarse cualquier ligando adecuado en el campo de la interferencia por ARN, aunque el ligando normalmente es un hidrato de carbono, por ejemplo, monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, polisacárido.

Conectores que conjugan el ligando con el ácido nucleico incluyen aquellos tratados anteriormente. Por ejemplo, el ligando puede ser uno o más derivados de GalNAc (*N*-acetilglucosamina) unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

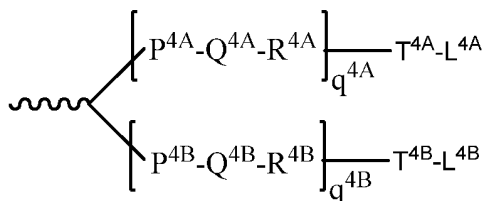
En una implementación, el ARNbc de la invención está conjugado con un conector ramificado bivalente y trivalente que incluye las estructuras mostradas en cualquiera de las fórmulas (IV) – (VII):



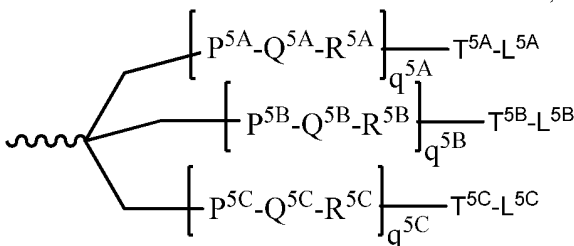
Fórmula (IV)



Fórmula (V)



Fórmula (VI)



Fórmula (VII)

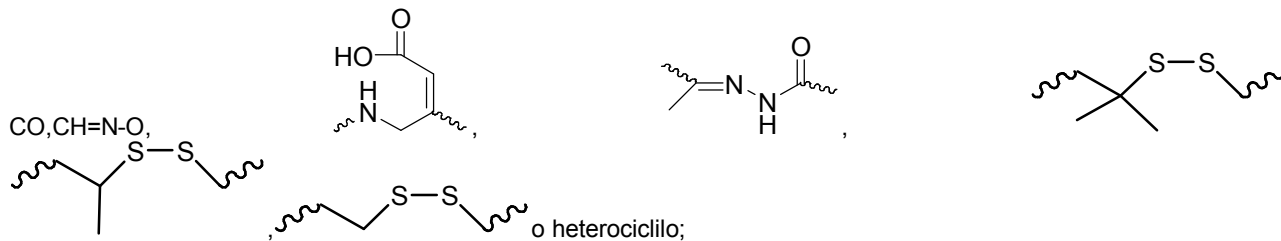
en las que:

q^{2A} , q^{2B} , q^{3A} , q^{3B} , q^{4A} , q^{4B} , q^{5A} , q^{5B} y q^{5C} representan independientemente para cada aparición 0-20 y en los que la unidad de repetición puede ser igual o diferente;

5 P^{2A} , P^{2B} , P^{3A} , P^{3B} , P^{4A} , P^{4B} , P^{5A} , P^{5B} , P^{5C} , T^{2A} , T^{2B} , T^{3A} , T^{3B} , T^{4A} , T^{4B} , T^{4A} , T^{5B} , T^{5C} están cada uno independientemente para cada aparición ausentes, son CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH o CH₂O;

Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} están independientemente para cada aparición ausentes, son alquileo, alquileo sustituido en los que uno o más metilenos pueden interrumpirse o terminarse con uno o más de O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C o C(O);

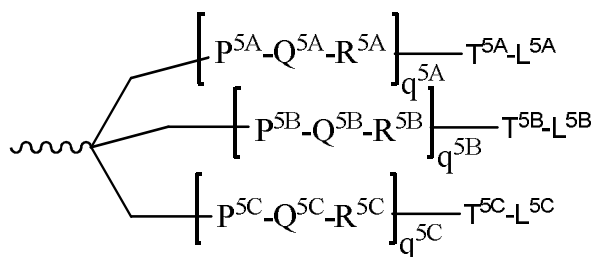
10 R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} están cada uno independientemente para cada aparición ausentes, son NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-,



15 L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} y L^{5C} representan el ligando; es decir, cada uno independientemente para cada aparición un monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido; y

R^a es H o cadena lateral de aminoácido.

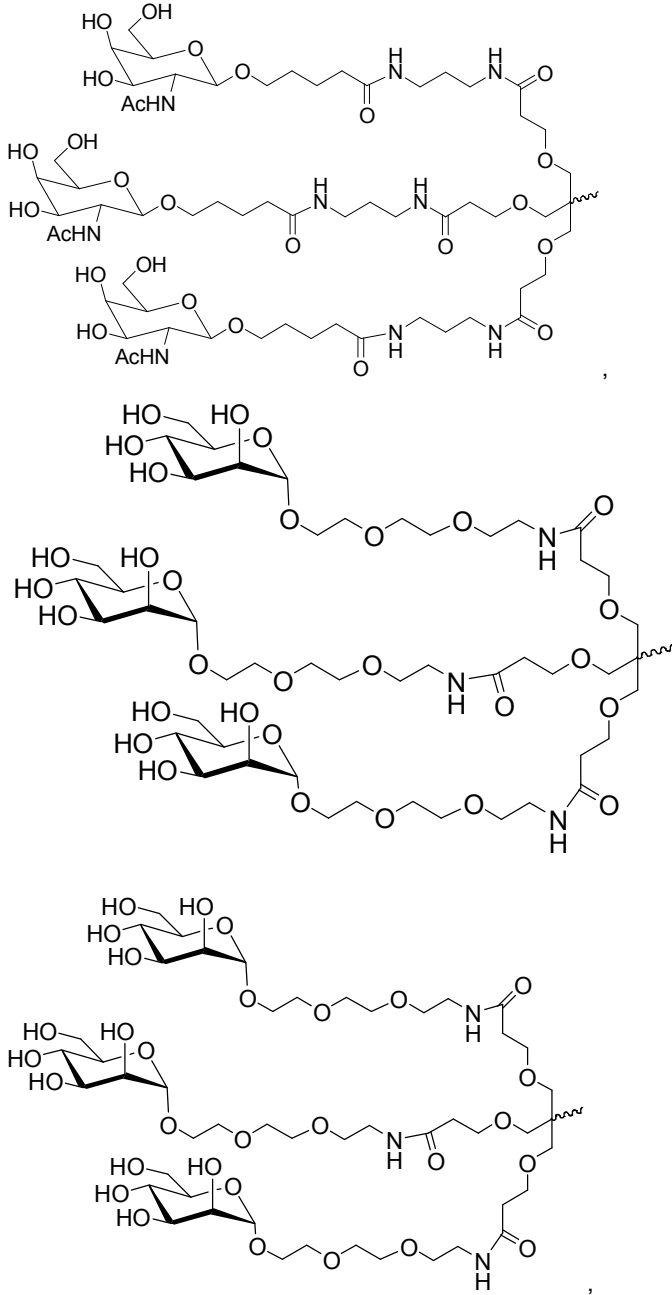
Los derivados de GalNAc de conjugación trivalentes son particularmente útiles para su uso con agentes de iARN para inhibir la expresión de un gen diana, tal como aquellos de fórmula (VII):

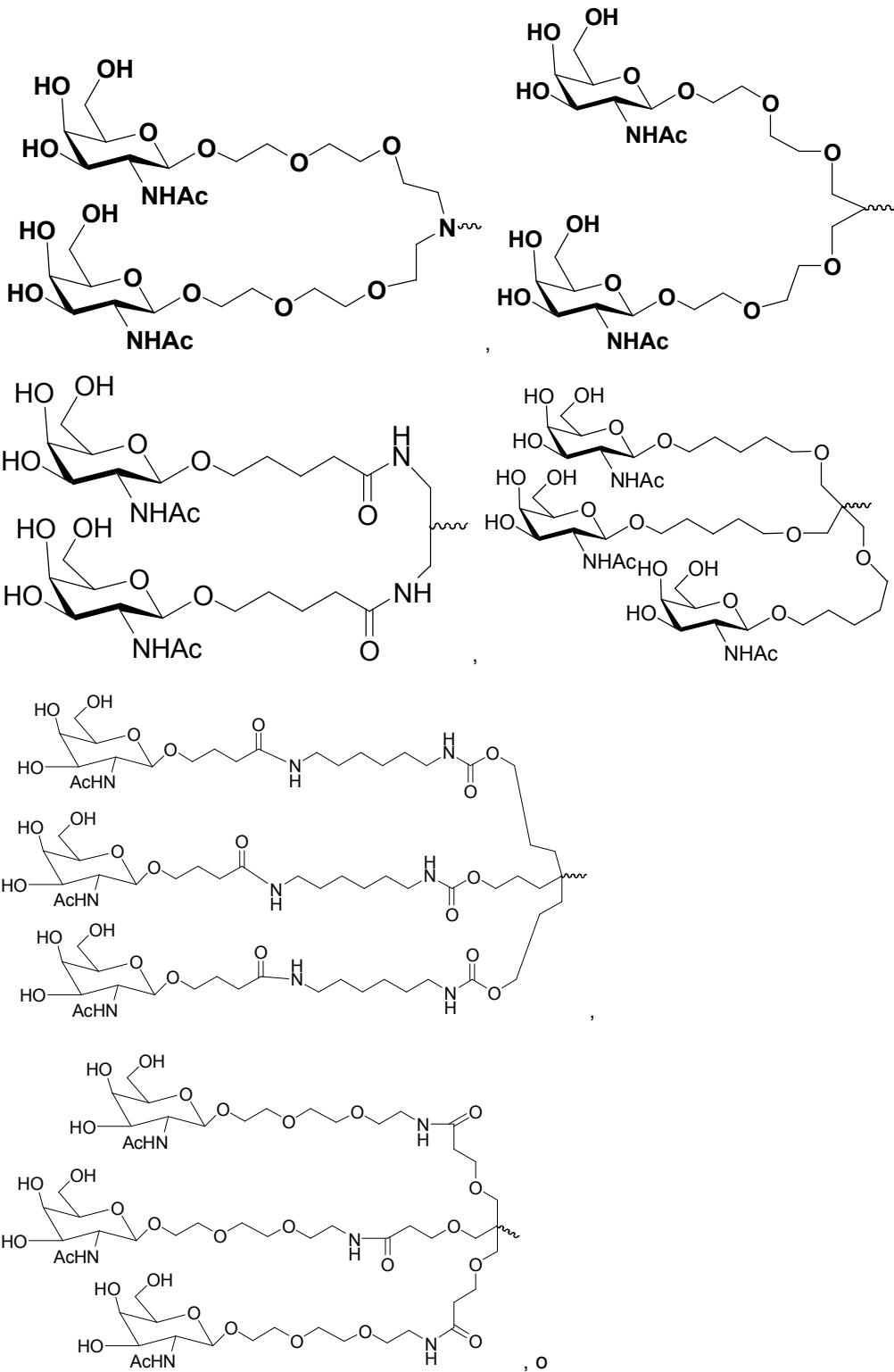


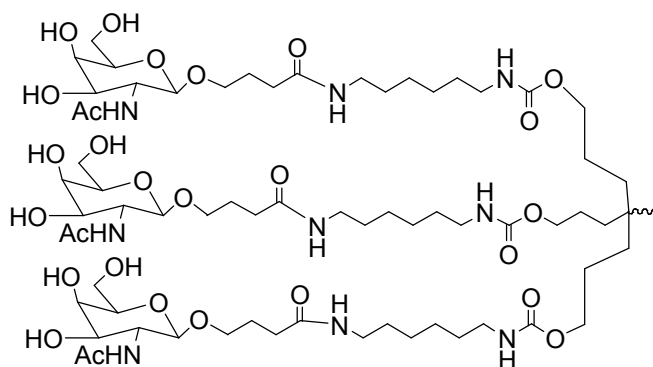
Fórmula (VII),

en la que L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representan un monosacárido, tal como GalNAc derivado.

Ejemplos de grupos conectores ramificados bivalentes y trivalentes adecuados que se conjugan con derivados de GalNAc incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:







En otras implementaciones, el agente de iARN para su uso en los métodos de la invención es un agente seleccionado del grupo que consiste en AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 y AD-60212.

III. Administración de un ARNi de la invención

5 La administración de un agente de ARNi de la invención a una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto humano (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo, tal como un sujeto que tiene un trastorno de lípidos, tal como a hiperlipidemia) puede lograrse de varias formas diferentes. Por ejemplo, la administración puede realizarse poniendo en contacto una célula con un ARNi de la invención tanto *in vitro* como *in vivo*. La administración *in vivo* también puede realizarse directamente administrando una composición que comprende un ARNi, por ejemplo, un
 10 ARNbc, a un sujeto. Alternativamente, la administración *in vivo* puede realizarse indirectamente administrando uno o más vectores que codifican y dirigen la expresión del ARNi. Estas alternativas se tratan adicionalmente más adelante.

En general, puede adaptarse cualquier método de administración de una molécula de ácido nucleico (*in vitro* o *in vivo*) para su uso con un ARNi de la invención (véase, por ejemplo, Akhtar S. y Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 y el documento WO94/02595, que se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades). Para
 15 administración *in vivo*, factores a considerar con el fin de administrar una molécula de ARNi incluyen, por ejemplo, estabilidad biológica de la molécula administrada, prevención de efectos no específicos y acumulación de la molécula administrada en el tejido diana. Los efectos no específicos de un ARNi pueden minimizarse por administración local, por ejemplo, por inyección directa o implantación en un tejido o administrando tópicamente la preparación. La administración local a un sitio de tratamiento maximiza la concentración local del agente, limita la exposición del agente a tejidos
 20 sistémicos que pueden de otro modo ser dañados por el agente o que pueden degradar el agente, y permite administrar una menor dosis total de la molécula de ARNi. Varios estudios han mostrado la inactivación satisfactoria de productos génicos cuando se administra localmente un ARNi. Por ejemplo, se mostró que la administración intraocular de un ARNbc de VEGF por inyección intravítrea en monos cinomolgos (Tolentino, MJ., *et al.* (2004) *Retina* 24:132-138) e inyecciones subretinianas en ratones (Reich, SJ., *et al.* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) previnieron ambas la neovascularización en un modelo experimental de degeneración macular senil. Además, la inyección intratumoral
 25 directa de un ARNbc en ratones reduce el volumen del tumor (Pille, J., *et al.* (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274) y puede prolongar la supervivencia de ratones portadores de tumor (Kim, WJ., *et al.* (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S., *et al.* (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523). La interferencia por ARN también ha mostrado éxito con la administración local al SNC por inyección directa (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al.* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al.* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al.* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al.* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) y a los pulmones por administración intranasal (Howard, KA., *et al.* (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X., *et al.* (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V., *et al.* (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). Para administrar un ARNi sistémicamente para el tratamiento de una enfermedad, el ARN puede modificarse o alternativamente administrarse usando un sistema
 35 de administración de fármacos; ambos métodos actúan previniendo la rápida degradación del ARNbc por endo- y exonucleasas *in vivo*. La modificación del ARN o el vehículo farmacéutico también puede dirigir la composición de ARNi al tejido diana y evitar efectos inespecíficos no deseables. Las moléculas de ARNi pueden modificarse por conjugación química con grupos lipófilos tales como colesterol para potenciar la captación celular y prevenir la degradación. Por ejemplo, se inyectó un ARNi dirigido contra ApoB conjugado con un resto de colesterol lipófilo sistémicamente en ratones y produjo la inactivación del ARNm de apoB en tanto el hígado como el yeyuno (Soutschek, J., *et al.* (2004) *Nature* 432:173-178). Se ha mostrado que la conjugación de un ARNi con un aptámero inhibe el crecimiento tumoral y media en la regresión tumoral en un modelo de ratón de cáncer de próstata (McNamara, JO., *et al.* (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). En una realización alternativa, el ARNi puede administrarse usando sistemas de administración de fármacos tales como una nanopartícula, un dendrímero, un polímero, liposomas o un sistema de administración catiónica. Los sistemas de administración catiónica positivamente cargados facilitan la unión de una molécula de ARNi (negativamente cargada) y también potencian interacciones en la membrana celular negativamente cargada para permitir la eficaz captación de un ARNi por la célula. Lípidos catiónicos, dendrímeros o polímeros pueden tanto unirse a un ARNi, como ser inducidos para formar una vesícula o micela (véase, por ejemplo, Kim SH., *et al.* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116) que reviste un ARNi. La formación de vesículas o micelas
 45 previene adicionalmente la degradación del ARNi cuando se administra sistémicamente. Métodos de preparación y

administración de complejos catiónicos de ARNi están perfectamente dentro de las capacidades de un experto en la materia (véanse, por ejemplo, Sorensen, DR., et al. (2003) *J. Mol. Biol.* 327:761-766; Verma, UN., et al. (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS et al. (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). Algunos ejemplos no limitantes de sistemas de administración de fármacos útiles para la administración sistémico de ARNi incluyen DOTAP (Sorensen, DR., et al. (2003), arriba; Verma, UN., et al. (2003), arriba), Oligofectamine, "partículas lipídicas de ácidos nucleicos sólidos" (Zimmermann, TS., et al. (2006) *Nature* 441:111-114), cardiopina (Chien, PY., et al. (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A., et al. (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), polietilimina (Bonnet ME., et al. (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Publicación electrónica antes de la impresión; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), péptidos Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487) y poliamidoaminas (Tomalia, DA., et al. (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., et al. (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). En algunas implementaciones, un ARNi forma un complejo con ciclodextrina para administración sistémica. Métodos para administración y composiciones farmacéuticas de ARNi y ciclodextrinas pueden encontrarse en la patente de EE.UU. n° 7,427,605.

A. ARNi codificados por vector de la invención

El ARNi dirigido al gen PCSK9 puede expresarse de unidades de transcripción insertadas en vectores de ADN o ARN (véanse, por ejemplo, Couture, A, et al., *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., et al., publicación PCT internacional n° WO 00/22113, Conrad, publicación PCT internacional n° WO 00/22114, y Conrad, patente de EE.UU. n° 6,054,299). La expresión puede ser transitoria (en el orden de horas a semanas) o sostenida (semanas a meses o más), dependiendo de la construcción específica usada y el tejido diana o tipo de célula. Estos transgenes pueden introducirse como una construcción lineal, un plásmido circular o un vector viral, que puede ser un vector integrante o no integrante. El transgén también puede construirse para permitir que sea heredado como un plásmido extracromosómico (Gassmann, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

La hebra o hebras individuales de un ARNi pueden transcribirse de un promotor en un vector de expresión. Si van a expresarse dos hebras separadas para generar, por ejemplo, un ARNbc, dos vectores de expresión separados pueden co-introducirse (por ejemplo, por transfección o infección) en una célula diana. Alternativamente, cada hebra individual de un ARNbc puede transcribirse por promotores ambos de los cuales están localizados sobre el mismo plásmido de expresión. En una realización, un ARNbc se expresa como polinucleótidos de repetición invertida unidos por una secuencia de polinucleótidos conectora de forma que el ARNbc tenga una estructura de tallo y bucle.

Los vectores de expresión de ARNi son generalmente plásmidos de ADN o vectores virales. Pueden usarse vectores de expresión compatibles con células eucariotas, preferentemente aquellos compatibles con células de vertebrado, para producir construcciones recombinantes para la expresión de un ARNi como se describe en el presente documento. Los vectores de expresión en células eucariotas son muy conocidos en la técnica y están disponibles de varias fuentes comerciales. Normalmente, se proporcionan vectores tales que contienen sitios de restricción convenientes para la inserción del segmento de ácido nucleico deseado. La administración de vectores que expresan ARNi puede ser sistémica, tal como por administración intravenosa o intramuscular, por administración a células diana explantadas del paciente, seguido de reintroducción en el paciente, o por cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

Los plásmidos de expresión de ARNi pueden transfectarse en células diana como un complejo con vehículos de lípidos catiónicos (por ejemplo, Oligofectamine) o vehículos basados en lípidos no catiónicos (por ejemplo, Transit-TKO™). La invención también contempla múltiples transfecciones de lípidos para inactivaciones mediadas por ARNi dirigidas a diferentes regiones de un ARN diana durante un periodo de una semana o más. La satisfactoria introducción de vectores en células huésped puede monitorizarse usando diversos métodos conocidos. Por ejemplo, la transfección transitoria puede señalizarse con un indicador, tal como un marcador fluorescente, tal como proteína verde fluorescente (GFP). La transfección estable de células *ex vivo* puede garantizarse usando marcadores que proveen la célula transfectada de resistencia a factores medioambientales específicos (por ejemplo, antibióticos y fármacos), tales como resistencia a higromicina B.

Sistemas de vectores virales que pueden utilizarse con los métodos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, que incluyen, pero no se limitan a, vectores lentivirales, virus de la leucemia murina de Moloney, etc.; (c) vectores de virus adeno-asociados; (d) vectores del virus del herpes simple; (e) vectores del SV 40; (f) vectores del virus del poliovirus; (g) vectores del virus del papiloma; (h) vectores de picornavirus; (i) vectores del virus de la viruela tales como un ortopox, por ejemplo, vectores del virus de la variolovacuna o avipox, por ejemplo, viruela del canario o viruela aviar; y (j) un adenovirus dependiente de colaborador o de Gutless. También pueden ser ventajosos virus defectuosos en la replicación. Diferentes vectores se incorporarán o no se incorporarán en el genoma de las células. Las construcciones pueden incluir secuencias virales para la transfección, si se desea. Alternativamente, la construcción puede incorporarse en vectores capaces de replicación episómica, por ejemplo, vectores de EPV y EBV. Las construcciones para la expresión recombinante de un ARNi generalmente requerirán elementos reguladores, por ejemplo, promotores, potenciadores, etc., para garantizar la expresión del ARNi en células diana. Otros aspectos a considerar para los vectores y construcciones se describen adicionalmente más adelante.

Vectores útiles para la administración de un ARNi incluirán elementos reguladores (promotor, potenciador, etc.)

suficientes para la expresión del ARNi en la célula o tejido diana deseado. Los elementos reguladores pueden elegirse para proporcionar tanto expresión constitutiva como regulada/inducible.

La expresión del ARNi puede regularse con precisión, por ejemplo, usando una secuencia reguladora inducible que es sensible a ciertos reguladores fisiológicos, por ejemplo, niveles de glucosa circulante, u hormonas (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Tales sistemas de expresión inducibles, adecuados para el control de la expresión de ARNbc en células o en mamíferos incluyen, por ejemplo, regulación por ecdisona, por estrógeno, progesterona, tetraciclina, inductores químicos de la dimerización e isopropil-beta-D1-tiogalactopiranosido (IPTG). Un experto en la materia sería capaz de elegir la secuencia reguladora/ promotora apropiada basándose en el uso previsto del transgén de ARNi.

Pueden usarse vectores virales que contienen secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi. Por ejemplo, puede usarse un vector retroviral (véase Miller *et al.*, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)). Estos vectores retrovirales contienen los componentes necesarios para la correcta encapsidación del genoma viral e integración en el ADN de la célula huésped. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi se clonan en uno o más vectores, que facilitan la administración del ácido nucleico en un paciente. Más detalles sobre vectores retrovirales pueden encontrarse, por ejemplo, en Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), que describe el uso de un vector retroviral para administrar el gen *mdr1* a citoblastos hematopoyéticos con el fin de hacer los citoblastos más resistentes a la quimioterapia. Otras referencias que ilustran el uso de vectores retrovirales en terapia génica son: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons y Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); y Grossman y Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Vectores lentivirales contemplados para su uso incluyen, por ejemplo, los vectores basados en el VIH descritos en las patentes de EE.UU. n° 6,143,520; 5,665,557; y 5,981,276.

También se contemplan adenovirus para su uso en la administración de ARNi de la invención. Los adenovirus son vehículos especialmente atractivos, por ejemplo, para administrar genes a epitelios respiratorios. Los adenovirus infectan naturalmente epitelios respiratorios en los que producen una leve enfermedad. Otras dianas para los sistemas de administración basados en adenovirus son el hígado, el sistema nervioso central, células endoteliales y músculo. Los adenovirus tienen la ventaja de ser capaces de infectar células que no se dividen. Kozarsky y Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) presentan una revisión de la terapia génica basada en adenovirus. Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) demostraron el uso de vectores de adenovirus para transferir genes a los epitelios respiratorios en monos rhesus. Otros ejemplos del uso de adenovirus en terapia génica pueden encontrarse en Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); publicación PCT WO94/12649; y Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Un vector de AV adecuado para expresar un ARNi caracterizado en la invención, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para administrar el vector en células diana se describen en Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

También pueden usarse vectores de virus adeno-asociados (AAV) para la administración de un ARNi de la invención (Walsh *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); patente de EE.UU. n° 5,436,146). En una realización, el ARNi puede expresarse como dos moléculas de ARN monocatenario complementarias separadas de un vector de AAV recombinante que tiene, por ejemplo, tanto los promotores del ARN U6 o H1 como el promotor del citomegalovirus (CMV). Vectores de AAV adecuados para expresar el ARNbc caracterizado en la invención, métodos para construir el vector de AV recombinante y métodos para administrar los vectores en células diana se describen en Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol.* 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; patente de EE.UU. n° 5,252,479; patente de EE.UU. n° 5,139,941; solicitud de patente internacional n° WO 94/13788; y solicitud de patente internacional n° WO 93/24641, cuyas divulgaciones enteras se incorporan en el presente documento por referencia.

Otro vector viral adecuado para la administración de un ARNi de la invención es un virus de la viruela tal como un virus de la variolovacuna, por ejemplo, una variolovacuna atenuada tal como el virus de Ankara modificado (MVA) o NYVAC, un avipox tal como la viruela aviar o la viruela del canario.

El tropismo de vectores virales puede modificarse pseudotipando los vectores con proteínas de la envuelta u otros antígenos de superficie de otros virus, o sustituyendo diferentes proteínas de la cápside viral, según convenga. Por ejemplo, pueden pseudotiparse vectores lentivirales con proteínas de la superficie del virus de la estomatitis vesicular (VSV), rabia, Ébola, Mokola y similares. Los vectores de AAV pueden prepararse para dirigirse a diferentes células manipulando por ingeniería los vectores para expresar diferentes serotipos de proteínas de la cápside; véanse, por ejemplo, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801.

La preparación farmacéutica de un vector puede incluir el vector en un diluyente aceptable, o puede incluir una matriz de liberación lenta en la que está incorporada el vehículo de administración del gen. Alternativamente, si el vector de administración del gen completo puede producirse intacto de células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen el sistema de administración del gen.

V. Composiciones farmacéuticas de la invención

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas y formulaciones que incluyen los ARNi de la invención. En una implementación, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que

5 contienen un ARNi, como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ARNi son útiles para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la expresión o actividad de un gen PCSK9, por ejemplo, un trastorno de lípidos. Tales composiciones farmacéuticas se formulan basándose en el modo de administración. Un ejemplo es composiciones que se formulan para administración sistémica mediante administración parenteral, por ejemplo, por administración intravenosa (IV). Otro ejemplo es composiciones que se formulan para administración directa en el parénquima cerebral, por ejemplo, por infusión en el cerebro, tal como por infusión con bomba continua.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden agentes de iARN de la invención pueden ser, por ejemplo, disoluciones con o sin un tampón, o composiciones que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, composiciones acuosas o cristalinas, formulaciones liposómicas, formulaciones micelares, emulsiones y vectores de terapia génica.

15 En los métodos descritos, el agente de iARN puede administrarse en una disolución. Un agente de iARN libre puede administrarse en una disolución no tamponada, por ejemplo, en solución salina o en agua. Alternativamente, el ARNi libre también puede administrarse en una disolución de tampón adecuada. La disolución de tampón puede comprender acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, la disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS). El pH y osmolaridad de la disolución de tampón que contiene el agente de iARN puede ajustarse de forma que sea adecuada para administración a un sujeto.

20 En algunas implementaciones, la disolución de tampón comprende además un agente para controlar la osmolaridad de la disolución, de forma que la osmolaridad se mantenga en un valor deseado, por ejemplo, a los valores fisiológicos del plasma humano. Solutos que puede añadirse a la disolución de tampón para controlar la osmolaridad incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, aminoácidos, polímeros no metabolizados, vitaminas, iones, azúcares, metabolitos, ácidos orgánicos, lípidos o sales. En algunas realizaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la disolución es una sal. En ciertas implementaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la disolución es cloruro sódico o cloruro de potasio.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en dosificaciones suficientes para inhibir la expresión de un gen PCSK9. En general, una dosis adecuada de un ARNi de la invención estará en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200.0 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Por ejemplo, el ARNbc puede administrarse a aproximadamente 0.01 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg por dosis única.

35 Por ejemplo, el agente de iARN, por ejemplo, ARNbc, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

40 En otra implementación, el agente de iARN, por ejemplo, ARNbc, se administra a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 45 mg/kg.

	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.25 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
5	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
10	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 15 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.25 a
15	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
20	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 15 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a
	aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.1 a
	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
25	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 1 a
	aproximadamente 20 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2 a
	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3 a
	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4 a
	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 a
30	aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 a
	aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente divulgación.

Por ejemplo, el agente de iARN, por ejemplo, ARNbc, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente divulgación.

	En otra implementación, el agente de iARN, por ejemplo, ARNbc, se administra a una dosis de aproximadamente 0.5 a
40	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 1 a
	aproximadamente 50 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4 a
45	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 5 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 30 a
50	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 a
	aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a
	aproximadamente 45 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a
55	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a
60	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a
	aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
	aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3.5 a

aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a
5 aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
10 aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a
15 aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4 a
20 aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg/kg. En una realización, el ARNbc se
administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a
los valores citados también pretenden ser parte de la presente divulgación.

25 Por ejemplo, los sujetos pueden administrarse con una cantidad terapéutica de ARNi, tal como aproximadamente 0.5,
0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3,
3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1,
6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9,
9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18,
30 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32,
33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o aproximadamente 50 mg/kg. Valores e intervalos
intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente divulgación.

La composición farmacéutica puede administrarse una vez al día, o el ARNi puede administrarse como dos, tres o más
sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día o incluso usando infusión continua o administración mediante una
35 formulación de liberación controlada. En ese caso, el ARNi contenido en cada sub-dosis debe ser correspondientemente
más pequeño con el fin de lograr la dosificación diaria total. La unidad de dosificación también puede calcularse para la
administración durante varios días, por ejemplo, usando una formulación de liberación sostenida convencional que
proporciona liberación sostenida del ARNi durante un periodo de varios días. Las formulaciones de liberación sostenida
son muy conocidas en la técnica y son particularmente útiles para la administración de agentes en un sitio particular, tal
40 como podría usarse con los agentes de la presente invención. En esta implementación, la unidad de dosificación
contiene un múltiplo correspondiente de la dosis diaria.

En otras implementaciones, una dosis única de las composiciones farmacéuticas pueden ser de larga duración, tal que
las dosis posteriores se administren en intervalos de no más de 3, 4 ó 5 días, o en intervalos de no más de 1, 2, 3 ó 4
semanas. En algunas implementaciones, una dosis única de las composiciones farmacéuticas de la invención se
45 administra una vez por semana. En otras implementaciones, una dosis única de las composiciones farmacéuticas se
administra cada dos meses.

El experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación y momento adecuado requerido para tratar
eficazmente un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos
previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con
50 una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición puede incluir un único tratamiento o una serie de
tratamientos. Pueden hacerse cálculos estimados de dosificaciones eficaces y semividas *in vivo* para los ARNi
individuales englobados por la invención usando metodologías convencionales o basándose en pruebas *in vivo* usando
un modelo animal apropiado, como se describe en cualquier parte en el presente documento.

Los avances en la genética del ratón han generado varios modelos de ratón para el estudio de diversas enfermedades
humanas, tales como un trastorno hemorrágico que se beneficiaría de la reducción en la expresión de PCSK9. Tales
55 modelos pueden usarse para las pruebas *in vivo* del ARNi, además de para determinar una dosis terapéuticamente
eficaz. Modelos de ratón adecuados se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, un ratón que contiene un
transgén que expresa PCSK9 humana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de varias formas que dependen de si
60 se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (por ejemplo, por
un parche transdérmico), pulmonar, por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por

nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica, oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; subdérmica, por ejemplo, mediante un dispositivo implantado; o intracraneal, por ejemplo, por administración intraparenquimatosa, intratecal o intraventricular.

- 5 El ARNi puede administrarse de un modo para elegir como diana un tejido particular, tal como el hígado (por ejemplo, los hepatocitos del hígado).

Composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares. También pueden ser útiles preservativos recubiertos, guantes y similares. Formulaciones tópicas adecuadas incluyen aquellas en las que los ARNi caracterizados en la invención están en mezcla con un agente de administración tópica tal como lípidos, liposomas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y tensioactivos. Lípidos y liposomas adecuados incluyen neutros (por ejemplo, dioleoilfosfatidiletanolamina DOPE, dimiristoilfosfatidilcolina DMPC, diestearoilfosfatidilcolina) negativos (por ejemplo, dimiristoilfosfatidilglicerol DMPG) y catiónicos (por ejemplo, dioleoiltetrametilaminopropilo DOTAP y dioleoilfosfatidiletanolamina DOTMA). Los ARNi caracterizados en la invención pueden estar encapsulados dentro de liposomas o pueden formar complejos con los mismos, en particular con liposomas catiónicos. Alternativamente, los ARNi pueden complejarse con lípidos, en particular con lípidos catiónicos. Ácidos grasos y ésteres adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido araquidónico, ácido oleico, ácido eicosanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un éster de alquilo C₁₋₂₀ (por ejemplo, miristato de isopropilo IPM), monoglicérido, diglicérido o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos). Las formulaciones tópicas se describen en detalle en la patente de EE.UU. n° 6,747,014.

A. *Formulaciones de ARNi que comprenden ensamblajes moleculares membranosos*

25 Un ARNi para su uso en las composiciones y métodos de la invención puede formularse para la administración en un ensamblaje molecular membranosos, por ejemplo, un liposoma o una micela. Como se usa en el presente documento, el término "liposoma" se refiere a una vesícula compuesta de lípidos anfifílicos dispuestos en al menos una bicapa, por ejemplo, una bicapa o una pluralidad de bicapas. Los liposomas incluyen vesículas unilaminares y multilaminares que tienen una membrana formada de un material lipófilo y un interior acuoso. La porción acuosa contiene la composición de ARNi. El material lipófilo aísla el interior acuoso de un exterior acuoso, que normalmente no incluye la composición de ARNi, aunque puede en algunos ejemplos. Los liposomas son útiles para la transferencia y administración de principios activos al sitio de acción. Debido a que la membrana liposómica es estructuralmente similar a las membranas biológicas, cuando los liposomas se aplican a un tejido, la bicapa liposómica se fusiona con la bicapa de las membranas celulares. A medida que progresa la fusión del liposoma y la célula, el contenido acuoso interno que incluye el ARNi se administra a la célula en la que el ARNi puede unirse específicamente a un ARN diana y puede mediar en el iARN. En algunos casos, los liposomas también son específicamente elegidos como diana, por ejemplo, para dirigir el ARNi a tipos de células particulares.

Un liposoma que contiene un agente de iARN puede prepararse mediante una variedad de métodos. En un ejemplo, el componente de lípido de un liposoma se disuelve en un detergente de manera que se formen micelas con el componente de lípido. Por ejemplo, el componente de lípido puede ser un lípido catiónico anfipático o conjugado de lípido. El detergente puede tener una alta concentración micelar crítica y puede ser no iónico. Detergentes a modo de ejemplo incluyen colato, CHAPS, octilglucósido, desoxicolato y lauroilsarcosina. Entonces, la preparación de agente de iARN se añade a las micelas que incluyen el componente de lípido. Los grupos catiónicos en el lípido interactúan con el agente de iARN y condensan alrededor del agente de iARN para formar un liposoma. Después de la condensación, el detergente se elimina, por ejemplo, por diálisis, dando una preparación liposómica de agente de iARN.

Si fuera necesario un compuesto de vehículo que ayudara en la condensación, puede añadirse durante la reacción de condensación, por ejemplo, por adición controlada. Por ejemplo, el compuesto de vehículo puede ser un polímero distinto de un ácido nucleico (por ejemplo, espermina o espermidina). El pH también puede ajustarse para favorecer la condensación.

50 Métodos para producir vehículos de administración de polinucleótidos estables, que incorporan un complejo de polinucleótido/lípido catiónico como componentes estructurales del vehículo de administración, se describen adicionalmente en, por ejemplo, el documento WO 96/37194. La formación de liposomas también puede incluir uno o más aspectos de métodos a modo de ejemplo descritos en Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; patente de EE.UU. n° 4,897,355; patente de EE.UU. n° 5,171,678; Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; y Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984. Las técnicas comúnmente usadas para preparar agregados de lípidos de tamaño apropiado para su uso como vehículos de administración incluyen sonicación y congelación-descongelación más extrusión (véase, por ejemplo, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Puede usarse microfluidización cuando se deseen agregados coherentemente pequeños (50 a 200 nm) y relativamente uniformes (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta*

775:169, 1984). Estos métodos se adaptan fácilmente para envasar preparaciones de agente de iARN en liposomas.

Los liposomas se clasifican en dos amplias clases. Los liposomas catiónicos son liposomas positivamente cargados que interaccionan con las moléculas negativamente cargadas de ácidos nucleicos para formar un complejo estable. El complejo de ácido nucleico/liposoma positivamente cargado se une a la superficie celular negativamente cargada y se internaliza en un endosoma. Debido al pH ácido dentro del endosoma, los liposomas se rompen, liberando su contenido al citoplasma celular (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Los liposomas que son sensibles al pH o están negativamente cargados atrapan ácidos nucleicos en vez de complejarse con ellos. Como tanto el ácido nucleico como el lípido están similarmente cargados, se produce repulsión en vez de formación de complejos. Sin embargo, algo del ácido nucleico queda atrapado dentro del interior acuoso de estos liposomas. Se han usado liposomas sensibles al pH para administrar ácidos nucleicos que codifican el gen timidina cinasa a monocapas de células en cultivo. La expresión del gen exógeno se detectó en las células diana (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Un tipo principal de composición liposómica incluye fosfolípidos distintos de fosfatidilcolina naturalmente derivada. Pueden formarse composiciones de liposomas neutras, por ejemplo, a partir de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) o dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). Generalmente se forman composiciones de liposomas aniónicos a partir de dimiristoilfosfatidilglicerol, mientras que los liposomas fusogénicos aniónicos se forman principalmente a partir de dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE). Otro tipo de composición liposómica se forma a partir de fosfatidilcolina (FC) tal como, por ejemplo, FC de soja y FC de huevo. Otro tipo se forma a partir de mezclas de fosfolípido y/o fosfatidilcolina y/o colesterol.

Ejemplos de otros métodos para introducir liposomas en células *in vitro* e *in vivo* incluyen la patente de EE.UU. nº 5,283,185; la patente de EE.UU. nº 5,171,678; documentos WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, J. *Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; y Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de fármacos a la piel, en particular sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Se usaron formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome™ I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome™ II (diestearato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) para administrar ciclosporina A en la dermis de piel de ratón. Los resultados indicaron que tales sistemas liposómicos no iónicos fueron eficaces en facilitar la deposición de ciclosporina A en diferentes capas de la piel (Hu *et al.* *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

Los liposomas también incluyen liposomas "estéricamente estabilizados", un término que, como se usa en el presente documento, se refiere a liposomas que comprenden uno o más lípidos especializados que, cuando se incorporan en liposomas, producen vidas útiles en circulación potenciadas con respecto a liposomas que carecen de tales lípidos especializados. Ejemplos de liposomas estéricamente estabilizados son aquellos en los que parte de la porción del lípido formador de vesícula del liposoma (A) comprende uno o más glicolípidos, tales como monosialogangliósido G_{M1}, o (B) se derivatiza con uno o más polímeros hidrófilos, tales como un resto de polietilenglicol (PEG). Aunque no se desea ceñirse a teoría particular alguna, se cree en la materia que, al menos para los liposomas estéricamente estabilizados que contienen gangliósidos, esfingomielina, o lípidos derivatizados con PEG, la potenciada semivida en circulación de estos liposomas estéricamente estabilizados se deriva de una captación reducida en células del sistema reticuloendotelial (RES) (Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Se conocen en la técnica diversos liposomas que comprenden uno o más glicolípidos. Papahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) informaron de la capacidad del monosialogangliósido G_{M1}, sulfato de galactocerebrósido y fosfatidilinositol para mejorar las semividas en sangre de liposomas. Estos hallazgos se expusieron por Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). La patente de EE.UU. nº 4,837,028 y el documento WO 88/04924, ambos por Allen *et al.*, desvelan liposomas que comprenden (1) esfingomielina y (2) el gangliósido G_{M1} o un éster de sulfato de galactocerebrósido. La patente de EE.UU. nº 5,543,152 (Webb *et al.*) desvela liposomas que comprenden esfingomielina. En el documento WO 97/13499 (Lim *et al.*) se desvelan liposomas que comprenden 1,2-sn-dimiristoilfosfatidilcolina.

En una implementación, se usan liposomas catiónicos. Los liposomas catiónicos poseen la ventaja de poder fusionarse con la membrana celular. Se recogen liposomas no catiónicos, aunque no pueden fusionarse tan eficazmente con la membrana plasmática, por macrófagos *in vivo* y pueden usarse para administrar agentes de iARN a macrófagos.

Ventajas adicionales de los liposomas incluyen: los liposomas obtenidos de fosfolípidos naturales son biocompatibles y biodegradables; los liposomas pueden incorporar un amplio intervalo de agua y fármacos solubles en lípidos; los liposomas pueden proteger agentes de iARN encapsulados en sus compartimentos internos del metabolismo y la degradación (Rosoff, en "Pharmaceutical Dosage Forms", Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, volumen 1, p. 245). Consideraciones importantes en la preparación de formulaciones de liposomas son la carga de la superficie del lípido, tamaño de las vesículas y el volumen acuoso de los liposomas.

Puede usarse un lípido catiónico sintético positivamente cargado, cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxy)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), para formar pequeños liposomas que interaccionan espontáneamente con ácido nucleico para

formar complejos de lípido-ácido nucleico que pueden fusionarse con los lípidos negativamente cargados de las membranas celulares de células de cultivo de tejido, produciendo la administración de agente de iARN (véase, por ejemplo, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 y la patente de EE.UU. n° 4,897,355 para una descripción de DOTMA y su uso con ADN).

5 Puede usarse un análogo de DOTMA, 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamoniaco)propano (DOTAP), en combinación con un fosfolípido para formar vesículas de complejación con ADN. Lipofectin™ de Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) es un agente eficaz para la administración de ácidos nucleicos altamente aniónicos en células de cultivo de tejido vivas que comprenden liposomas de DOTMA positivamente cargados que interaccionan espontáneamente con polinucleótidos negativamente cargados para formar complejos. Si se usan suficientes liposomas positivamente cargados, la carga neta en los complejos resultantes también es positiva. Los complejos positivamente cargados preparados de esta forma se unen espontáneamente a superficies celulares negativamente cargadas, se fusionan con la membrana plasmática y liberan eficazmente ácidos nucleicos funcionales a, por ejemplo, células de cultivo de tejido. Otro lípido catiónico comercialmente disponible, 1,2-bis(oleoiloxi)-3,3-(trimetilamoniaco)propano ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianápolis, Indiana), se diferencia de DOTMA en que los restos de oleoiloxi están enlazados por enlaces éster, en vez de éter.

Otros compuestos de lípidos catiónicos informados incluyen aquellos que se han conjugado con una variedad de restos que incluyen, por ejemplo, carboxiespermina que se ha conjugado con uno de los dos tipos de lípidos e incluye compuestos tales como dioctaoileilamida de 5-carboxiespermiilglicina ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) y 5-carboxiespermiil-amida de dipalmitoilfosfatidiletanolamina ("DPPES") (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5,171,678).

Otro conjugado de lípido catiónico incluye la derivatización del lípido con colesterol ("DC-Chol") que se ha formulado en liposomas en combinación con DOPE (véase, Gao, X. y Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991). Se ha informado que la lipopolilisina, preparada conjugando polilisina con DOPE, es eficaz para la transfección en presencia de suero (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). Para ciertas líneas celulares, se dice que estos liposomas que contienen lípidos catiónicos conjugados presentan menor toxicidad y proporcionan transfección más eficaz que las composiciones que contienen DOTMA. Otros productos de lípido catiónico comercialmente disponibles incluyen DMRIE y DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) y Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Otros lípidos catiónicos adecuados para la administración de oligonucleótidos se describen en los documentos WO 98/39359 y WO 96/37194.

30 Las formulaciones liposómicas son particularmente aptas para administración tópica, los liposomas presentan varias ventajas con respecto a otras formulaciones. Tales ventajas incluyen efectos secundarios reducidos relacionados con la alta absorción sistémica del fármaco administrado, elevada acumulación del fármaco administrado en la diana deseada y la capacidad de administrar agente de iARN en la piel. En algunas implementaciones, los liposomas se usan para administrar agente de iARN a células epidérmicas y también para potenciar la penetración de agente de iARN en tejidos dérmicos, por ejemplo, en piel. Por ejemplo, los liposomas pueden aplicarse apicalmente. Se ha documentado la administración tópica de fármacos formulados como liposomas a la piel (véase, por ejemplo, Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2,405-410 y du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. y Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. *Gene* 56:267-276, 1987; Nicolau, C. et al. *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. y Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. y Huang, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de fármacos a la piel, en particular sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Se usaron formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome II (diestearato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) para administrar un fármaco a la dermis de piel de ratón. Tales formulaciones con agente de iARN son útiles para tratar un trastorno dermatológico.

Los liposomas que incluyen ARNi pueden hacerse altamente deformables. Tal deformabilidad puede permitir que los liposomas penetren a través de poros que son más pequeños que el radio promedio del liposoma. Por ejemplo, los transfersomas son un tipo de liposomas deformables. Los transfersomas pueden prepararse añadiendo activadores del borde superficial, normalmente tensioactivos, a una composición liposómica convencional. Los transfersomas que incluyen agente de iARN pueden administrarse, por ejemplo, subcutáneamente por infección con el fin de administrar agente de iARN a queratinocitos en la piel. Con el fin de cruzar intacta la piel de mamífero, las vesículas de lípidos deben pasar a través de una serie de poros finos, cada uno con un diámetro inferior a 50 nm, bajo la influencia de un gradiente transdérmico adecuado. Además, debido a las propiedades del lípido, estos transfersomas pueden ser auto-optimizantes (adaptables a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), auto-reparadores y frecuentemente pueden llegar a sus dianas sin fragmentarse, y frecuentemente se auto-cargan.

Otras formulaciones aceptadas para la presente invención se describen en las solicitudes provisionales de Estados Unidos n° de serie 61/018,616, presentada el 2 de enero de 2008; 61/018,611, presentada el 2 de enero de 2008; 61/039,748, presentada el 26 de marzo de 2008; 61/047,087, presentada el 22 de abril de 2008 y 61/051,528, presentada el 8 de mayo de 2008. La solicitud PCT n° PCT/US2007/080331, presentada el 3 de octubre de 2007, también describe formulaciones que son aceptadas para la presente invención.

Los transfersomas son todavía otro tipo de liposomas, y son agregados de lípidos altamente deformables que son candidatos atractivos para vehículos de administración de fármaco. Los transfersomas pueden describirse como gotitas de lípido que son tan altamente deformables que son fácilmente capaces de penetrar a través de los poros que son más pequeños que la gotita. Los transfersomas son adaptables al entorno en el que se usan, por ejemplo, son auto-optimizantes (adaptables a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), auto-reparadores, frecuentemente pueden llegar a sus dianas sin fragmentarse, y frecuentemente se auto-cargan. Para preparar transfersomas es posible añadir activadores del borde superficial, normalmente tensioactivos, a una composición liposómica convencional. Se han usado transfersomas para administrar albúmina de suero a la piel. Se ha mostrado que la administración mediada por transfersomas de albúmina de suero es tan eficaz como la inyección subcutánea de una disolución que contiene albúmina de suero.

Los tensioactivos encuentran una amplia aplicación en formulaciones tales como emulsiones (incluyendo microemulsiones) y liposomas. La forma más común de clasificar y ordenar las propiedades de los muchos tipos diferentes de tensioactivos, tanto naturales como sintéticos, es por el uso del equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB). La naturaleza del grupo hidrófilo (también conocido como la "cabeza") proporciona el medio más útil para clasificar los diferentes tensioactivos usados en formulaciones (Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Si la molécula de tensioactivo no está ionizada, se clasifica como un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos encuentran una amplia aplicación en productos farmacéuticos y cosméticos y pueden usarse durante un amplio intervalo de valores de pH. En general, sus valores de HLB oscilan de 2 a aproximadamente 18 dependiendo de su estructura. Los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres no iónicos tales como ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo, ésteres de poliglicerilo, ésteres de sorbitano, ésteres de sacarosa y ésteres etoxilados. También están incluidas en esta clase alcanolamidas no iónicas y éteres tales como etoxilatos de alcoholes grasos, alcoholes propoxilados y polímeros de bloques etoxilados/propoxilados. Los tensioactivos de polioxietileno son los miembros más populares de la clase de tensioactivos no iónicos.

Si la molécula de tensioactivo lleva una carga negativa cuando se disuelve o dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como aniónico. Los tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos tales como jabones, lactilatos de acilo, acilamidas de aminoácidos, ésteres de ácido sulfúrico tales como sulfatos de alquilo y sulfatos de alquilo etoxilados, sulfonatos tales como alquilbencenosulfonatos, isetionatos de acilo, tauratos de acilo y sulfosuccinatos, y fosfatos. Los miembros más importantes de la clase de tensioactivos aniónicos son los sulfatos de alquilo y los jabones.

Si la molécula de tensioactivo lleva una carga positiva cuando se disuelve o dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como catiónico. Tensioactivos catiónicos incluyen sales de amonio cuaternario y aminas etoxiladas. Las sales de amonio cuaternario son los miembros más usados de esta clase.

Si la molécula de tensioactivo tiene la capacidad de llevar tanto una carga positiva como negativa, el tensioactivo se clasifica como anfótero. Los tensioactivos anfóteros incluyen derivados de ácido acrílico, alquilamidas sustituidas, N-alquilbetaínas y fosfatidas.

Se ha revisado el uso de tensioactivos en medicamentos, formulaciones y en emulsiones (Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

El ARNi para su uso en los métodos de la invención también puede proporcionarse como formulaciones micelares. Las "micelas" se definen en el presente documento como un tipo particular de ensamblaje molecular en el que moléculas anfipáticas están dispuestas en una estructura esférica tal que todas las porciones hidrófobas de las moléculas estén dirigidas hacia adentro, dejando las porciones hidrófilas en contacto con la fase acuosa circundante. Existe la disposición contraria si el entorno es hidrófobo.

Una formulación micelar mixta adecuada para la administración mediante membranas transdérmicas puede prepararse mezclando una disolución acuosa de la composición de ARNi, un sulfato de alquilo C₈ a C₂₂ de metal alcalino y un compuesto formador de micelas. Compuestos formadores de micelas a modo de ejemplo incluyen lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de camomila, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, monooleína, monooleatos, monolauratos, aceite de borraja, aceite de onagra, mentol, trihidroxioxocolanilglicina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, éteres de polioxietileno y análogos de los mismos, polidocanol alquil éteres y análogos de los mismos, quenodesoxicolato, desoxicolato, y mezclas de los mismos. Los compuestos formadores de micelas pueden añadirse al mismo tiempo o después de la adición del sulfato de alquilo de metal alcalino. Se formarán micelas mixtas con sustancialmente cualquier tipo de mezcla de los componentes, pero mezcla vigorosa, con el fin de proporcionar micelas de tamaño más pequeño.

En un método, se prepara una primera composición micelar que contiene la composición de ARNi y al menos el sulfato de alquilo de metal alcalino. A continuación, la primera composición micelar se mezcla con al menos tres compuestos formadores de micelas para formar una composición micelar mixta. En otro método, la composición micelar se prepara mezclando la composición de ARNi, el sulfato de alquilo de metal alcalino y al menos uno de los compuestos formadores de micelas, seguido de la adición de los restantes compuestos formadores de micelas, con mezcla vigorosa.

Puede añadirse fenol y/o m-cresol a la composición micelar mixta para estabilizar la formulación y proteger contra el crecimiento bacteriano. Alternativamente, puede añadirse fenol y/o m-cresol con los componentes formadores de micelas. También puede añadirse un agente isotónico tal como glicerina después de la formación de la composición micelar mixta.

5 Para la administración de la formulación micelar como espray, la formulación puede ponerse en un dispensador de aerosol y el dispensador se carga con un propulsor. El propulsor, que está bajo presión, está en forma líquida en el dispensador. Las relaciones de los componentes se ajustan de manera que las fases acuosa y de propulsor sean una, es decir, hay una fase. Si hay dos fases, es necesario agitar el dispensador antes de dispensar una porción del contenido, por ejemplo, mediante una válvula de dos

10 ificación. La dosis dispensada de agente farmacéutico es expulsada de la válvula de dosificación en un fino espray.

Los propulsores pueden incluir clorofluorocarburos que contienen hidrógeno, fluorocarburos que contienen hidrógeno, éter dimetilico y éter dietílico. En ciertas realizaciones puede usarse HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano).

15 Las concentraciones específicas de los componentes esenciales pueden determinarse por experimentación relativamente directa. Para absorción mediante las cavidades bucales, es frecuentemente deseable aumentar, por ejemplo, al menos el doble o triple, la dosificación para mediante inyección o administración mediante el tubo gastrointestinal.

B. Partículas de lípido

Los ARNi, por ejemplo, ARNbc de la invención pueden estar completamente encapsulados en una formulación de lípido, por ejemplo, una LNP, u otra partícula de ácido nucleico-lípido.

20 Como se usa en el presente documento, el término "LNP" se refiere a una partícula de ácido nucleico-lípido estable. Las LNP contienen un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido que previene la agregación de la partícula (por ejemplo, un conjugado de PEG-lípido). Las LNP son extremadamente útiles para aplicaciones sistémicas, ya que presentan vidas útiles en circulación prolongadas tras la inyección intravenosa (i.v.) y se acumulan en sitios distales (por ejemplo, sitios físicamente separados del sitio de administración). Las LNP incluyen "pSPLP", que incluyen un complejo de agente de condensación-ácido nucleico encapsulado como se expone en la publicación PCT n° WO 00/03683. Las partículas de la presente invención normalmente tienen un diámetro medio de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 150 nm, más normalmente aproximadamente 60 nm a aproximadamente 130 nm, más normalmente aproximadamente 70 nm a aproximadamente 110 nm, lo más normalmente aproximadamente 70 nm a aproximadamente 90 nm, y son sustancialmente no tóxicas. Además, los ácidos nucleicos, cuando están presentes en las partículas de ácido nucleico-lípido de la presente invención, son resistentes en disolución acuosa a la degradación con una nucleasa. Las partículas de ácido nucleico-lípido y su método de preparación se desvelan en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; publicación de EE.UU. n° 2010/0324120 y publicación PCT n° WO 96/40964.

35 En una implementación, la relación de lípido con respecto a fármaco (relación masa/masa) (por ejemplo, relación de lípido con respecto a ARNbc) estará en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 6:1 a aproximadamente 9:1. También se contempla que intervalos intermedios a los intervalos anteriormente citados son parte de la invención.

40 El lípido catiónico puede ser, por ejemplo, cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio (DODAC), bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB), cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP), cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleiloiloxi)propilamina (DODMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoilcarbamoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-C-DAP), 1,2-dilinoiloxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 45 1,2-dilinoiloxi-3-morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-dilinoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-dilinoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-linoiloxi-2-linoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-2-DMAP), sal de cloruro de 1,2-dilinoiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal de cloruro de 1,2-dilinoiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-dilinoiloxi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), o 3-(N,N-dilinoilamino)-1,2-propanodiol (DLinAP), 3-(N,N-dioleilamino)-1,2-propanodiol (DOAP), 1,2-dilinoiloxi-3-(2-N,N-dimetilamino)etoxipropano (DLin-EG-DMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 2,2-dilinoil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA) o análogos de los mismos, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100), 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-(2-(bis(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazanodiol)didodecan-2-ol (Tech G1), o una mezcla de los mismos. El lípido catiónico puede comprender de 55 aproximadamente el 20 % en moles a aproximadamente el 50 % en moles o aproximadamente el 40 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En otra implementación, el compuesto 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano puede usarse para preparar nanopartículas de lípido-ARNip. La síntesis de 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano se describe en la solicitud

de patente provisional de Estados Unidos número 61/107,998 presentada el 23 de octubre de 2008, que se incorpora en el presente documento por referencia.

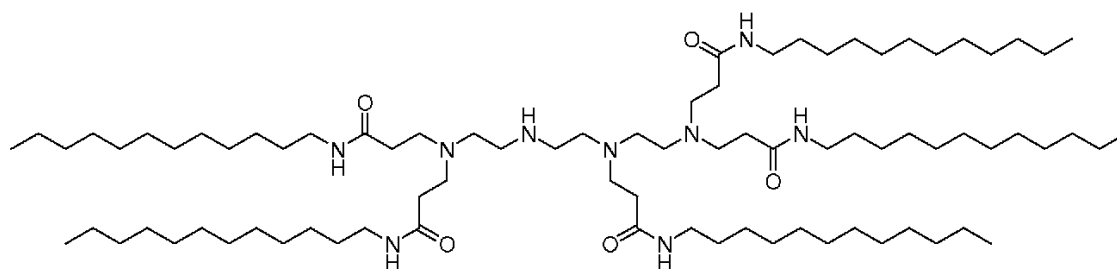
En una implementación, la partícula de lípido-ARNip incluye 40 % de 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano: 10 % de DSPC: 40 % de colesterol: 10 % de PEG-C-DOMG (porcentaje en moles) con un tamaño de partícula de 63.0 ± 20 nm y una de relación de ARNip/lípido de 0.027.

El lípido ionizable/no catiónico puede ser un lípido aniónico o un lípido neutro que incluye, pero no se limita a, diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-l-carboxilato de dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), 16-O-monometil-PE, 16-O-dimetil-PE, 18-1-trans-PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina (SOPE), colesterol, o una mezcla de los mismos. El lípido no catiónico puede ser de aproximadamente el 5 % en moles a aproximadamente el 90 % en moles, aproximadamente 10 % en moles, o aproximadamente el 58 % en moles si se incluye colesterol, del contenido de lípido total en la partícula.

El lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas puede ser, por ejemplo, un polietilenglicol (PEG)-lípido que incluye, sin limitación, un PEG-diacilglicerol (DAG), un PEG-dialquioxipropilo (DAA), un PEG-fosfolípido, una PEG-ceramida (Cer), o una mezcla de los mismos. El conjugado PEG-DAA puede ser, por ejemplo, un PEG-dilauriloxipropilo (C_{12}), un PEG-dimiristiloxipropilo (C_{14}), un PEG-dipalmitiloxipropilo (C_{16}) o un PEG- diesteariloxipropilo (C_{18}). El lípido conjugado que previene la agregación de partículas puede ser del 0 % en moles a aproximadamente el 20 % en moles o aproximadamente el 2 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En algunas implementaciones, la partícula de ácido nucleico-lípido incluye colesterol a, por ejemplo, aproximadamente el 10 % en moles a aproximadamente el 60 % en moles o aproximadamente el 48 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En una implementación, el lipidoide ND98-4HCl (MW 1487) (véase la solicitud de patente de EE.UU. n° 12/056,230, presentada el 26/03/2008, que se incorpora en el presente documento por referencia), colesterol (Sigma-Aldrich) y PEG-ceramida C16 (Avanti Polar Lipids) pueden usarse para preparar nanopartículas de lípido-ARNbc (es decir, partículas de LNP01). Pueden prepararse disoluciones madre de cada uno en etanol del siguiente modo: ND98, 133 mg/ml; colesterol, 25 mg/ml, PEG-ceramida C16, 100 mg/ml. Las disoluciones madre de ND98, colesterol y PEG-ceramida C16 pueden entonces combinarse en una relación molar, por ejemplo, 42:48:10. La disolución de lípido combinada puede mezclarse con ARNbc acuoso (por ejemplo, en acetato sódico a pH 5) de forma que la concentración de etanol final sea de aproximadamente el 35-45 % y la concentración de acetato sódico final sea aproximadamente 100-300 mM. Las nanopartículas de lípido-ARNbc normalmente se forman espontáneamente tras la mezcla. Dependiendo de la distribución deseada del tamaño de partícula, la mezcla de nanopartículas resultante puede extraerse a través de una membrana de policarbonato (por ejemplo, corte de 100 nm) usando, por ejemplo, una prensa extrusora de cilindro térmico, tal como la prensa extrusora Lipex (Northern Lipids, Inc). En algunos casos, puede omitirse la etapa de extrusión. La eliminación de etanol y el intercambio de tampón simultáneo pueden llevarse a cabo, por ejemplo, por diálisis o filtración de flujo tangencial. El tampón puede intercambiarse con, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS) a aproximadamente pH 7, por ejemplo, aproximadamente pH 6.9, aproximadamente pH 7.0, aproximadamente pH 7.1, aproximadamente pH 7.2, aproximadamente pH 7.3, o aproximadamente pH 7.4.



Isómero I de ND98

Fórmula 1

Las formulaciones de LNP01 se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud internacional n° WO 2008/042973.

Formulaciones de lípido-ARNbc a modo de ejemplo adicionales se describen en la Tabla A.

Tabla A.

	Lípido ionizable/catiónico	Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip
LNP-1	1,2-Dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/colesterol/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) Lípido:ARNip ~ 7:1
2-XTC	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DPPC/colesterol/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 Lípido:ARNip ~ 7:1
LNP05	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 Lípido:ARNip ~ 6:1
LNP06	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 Lípido:ARNip ~ 11:1
LNP07	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, Lípido:ARNip ~ 6:1
LNP08	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, Lípido:ARNip ~ 11:1
LNP09	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100)	ALN100/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP11	4-(Dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3)	MC-3/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazanodii)didodecan-2-ol (Tech G1)	Tech G1/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1

	Lípido ionizable/catiónico	Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 Lípido:ARNip: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 Lípido:ARNip: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 Lípido:ARNip: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1

DSPC: diestearoilfosfatidilcolina

DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

PEG-DMG: PEG-didimiristoilglicerol (C14-PEG, o PEG-C14) (PEG con peso en moles promedio de 2000)

PEG-DSG: PEG-diestirilglicerol (C18-PEG, o PEG-C18) (PEG con peso en moles promedio de 2000)

PEG-cDMA: PEG-carbamoil-1,2-dimiristiloxipropilamina (PEG con peso en moles promedio de 2000)

LNP (1,2-dilinoileno-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)) que comprende formulaciones descritas en la publicación internacional n° WO2009/127060, presentada el 15 de abril de 2009.

5 XTC que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/148,366, presentada el 29 de enero de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/156,851, presentada el 2 de marzo de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie presentada el 10 de junio 2009; la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/228,373, presentada el 24 de julio de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/239,686, presentada el 3 de septiembre de 2009, y la solicitud internacional n° PCT/US2010/022614, presentada el 29 de enero
10 2010.

MC3 que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la publicación de EE.UU. n° 2010/0324120, presentada el 10 de junio de 2010.

ALNY-100 que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional número PCT/US09/63933, presentada el 10 de noviembre de 2009.

15 C12-200 que comprende formulaciones descritas en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/175,770, presentada el 5 de mayo de 2009 y la solicitud internacional n° PCT/US10/33777, presentada el 5 de mayo de 2010.

Síntesis de lípidos ionizables/catiónicos

20 Cualquiera de los compuestos, por ejemplo, lípidos catiónicos y similares, usados en las partículas de ácido nucleico-lípido puede prepararse por técnicas de síntesis orgánica conocidas, que incluyen los métodos descritos en más detalle en los ejemplos. Todos los sustituyentes son como se definen más adelante, a menos que se indique lo contrario.

25 “Alquilo” significa un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificado, no cíclico o cíclico, que contiene de 1 a 24 átomos de carbono. Alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo y similares. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo y similares.

“Alquenilo” significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un doble enlace entre átomos de carbono adyacentes. Alquenilos incluyen tanto isómeros cis como trans. Alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares.

30 “Alquinilo” significa cualquier alquilo o alquenilo, como se ha definido anteriormente, que contiene adicionalmente al menos un triple enlace entre carbonos adyacentes. Alquinilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1 butinilo y similares.

35 “Acilo” significa cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo en el que el carbono en el punto de unión está sustituido con un grupo oxo, como se define más adelante. Por ejemplo, -C(=O)alquilo, -C(=O)alquenilo y -C(=O)alquinilo son grupos acilo.

40 “Heterociclo” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está tanto saturado, insaturado, como es aromático, y que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, que incluye anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están condensados con un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definen más adelante. Los heterociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

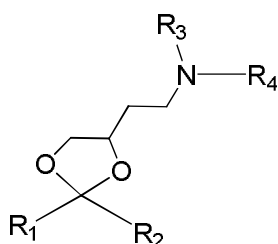
45 Los términos “alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “alquinilo opcionalmente sustituido”, “acilo opcionalmente sustituido” y “heterociclo opcionalmente sustituido” significan que, cuando están sustituidos, al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (=O) se sustituyen dos átomos de hidrógeno. A este respecto, los sustituyentes incluyen oxo, halógeno, heterociclo, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx y -SOnNRxRy, en los que n es 0, 1 ó 2, Rx y Ry son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o heterociclo, y cada uno de dichos sustituyentes alquilo y heterociclo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más de oxo, halógeno, -OH, -CN, alquilo, -ORx, heterociclo, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx y -SOnNRxRy.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

En algunas implementaciones, los métodos descritos pueden requerir el uso de grupos protectores. La metodología de grupos protectores es muy conocida para aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Brevemente, grupos protectores dentro del contexto de la presente invención son cualquier grupo que reduzca o elimine la reactividad no deseada de un grupo funcional. Un grupo protector puede añadirse a un grupo funcional para enmascarar su reactividad durante ciertas reacciones y luego se elimina para revelar el grupo funcional original. En algunas realizaciones se usa un “grupo protector de alcohol”. Un “grupo protector de alcohol” es cualquier grupo que disminuya o elimine la reactividad no deseada de un grupo funcional de alcohol. Los grupos protectores pueden añadirse y eliminarse usando técnicas muy conocidas en la técnica.

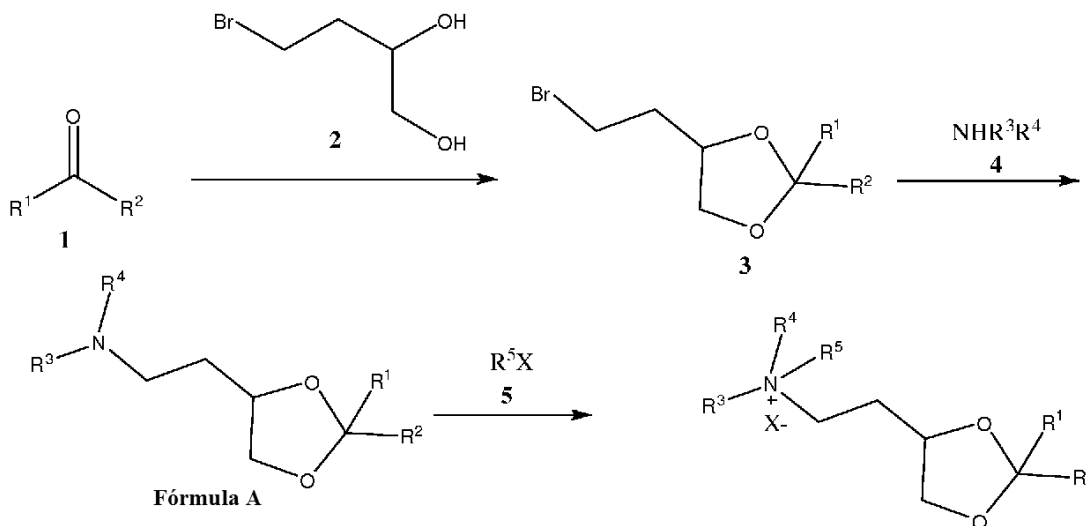
10 *Síntesis de la fórmula A*

En algunas implementaciones, las partículas de ácido nucleico-lípido de la invención se formulan usando un lípido catiónico de fórmula A:



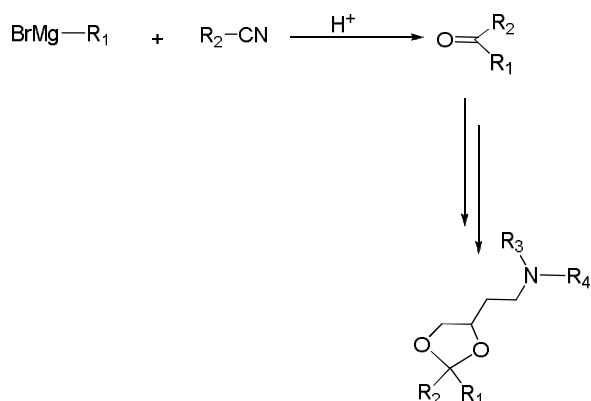
15 en la que R1 y R2 son independientemente alquilo, alquenoilo o alquinilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son independientemente alquilo inferior o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas implementaciones, el lípido catiónico es XTC (2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano). En general, el lípido de fórmula A anterior puede prepararse por los siguientes Esquemas de reacción 1 ó 2, en los que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

20 Esquema 1



25 El lípido A, en el que R1 y R2 son independientemente alquilo, alquenoilo o alquinilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son independientemente alquilo inferior o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, puede prepararse según el Esquema 1. La cetona 1 y el bromuro 2 pueden comprarse o prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La reacción de 1 y 2 da el acetal 3. El tratamiento del acetal 3 con la amina 4 da los lípidos de fórmula A. Los lípidos de fórmula A pueden convertirse en la sal de amonio correspondiente con una sal orgánica de fórmula 5, en la que X es el contraión aniónico seleccionado de halógeno, hidróxido, fosfato, sulfato o similares.

Esquema 2



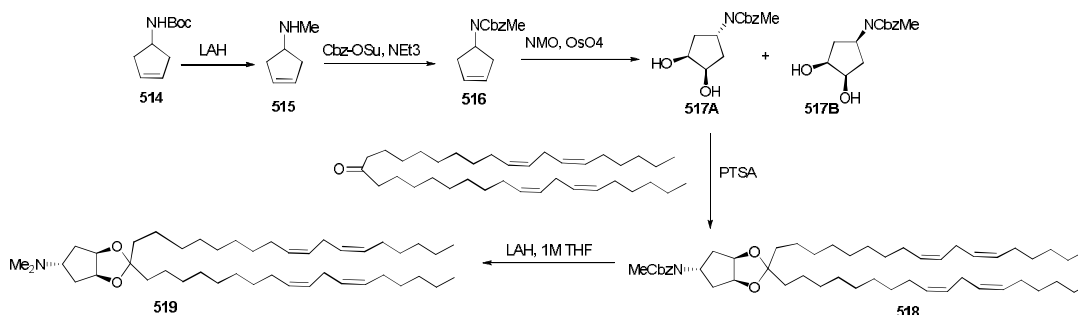
Alternativamente, el material de partida de cetona 1 puede prepararse según el Esquema 2. El reactivo de Grignard 6 y el cianuro 7 pueden comprarse o prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La reacción de 6 y 7 da la cetona 1. La conversión de la cetona 1 en los lípidos correspondientes de fórmula A es como se ha descrito en el Esquema 1.

Síntesis de MC3

La preparación de DLin-M-C3-DMA (es decir, 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo) fue del siguiente modo. Se agitó una disolución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (0.53 g), clorhidrato del ácido 4-N,N-dimetilaminobutírico (0.51 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0.61 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.53 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se lavó con ácido clorhídrico diluido, seguido de bicarbonato sódico acuoso diluido. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice (20 g) usando un gradiente de elución del 1-5 % de metanol/diclorometano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto purificado y el disolvente se eliminó, dando un aceite incoloro (0.54 g).

Síntesis de ALNY-100

La síntesis del cetal 519 [ALNY-100] se realizó usando el siguiente Esquema 3:



Síntesis de 515

A una suspensión con agitación de LiAlH₄ (3.74 g, 0.09852 moles) en 200 ml de THF anhidro en un RBF de dos bocas (1 l) se añadió una disolución de 514 (10 g, 0.04926 moles) en 70 ml de THF lentamente a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después de completarse la de reacción (por CCF), la mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió con la adición cuidadosa de disolución saturada de Na₂SO₄. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se separó por filtración. El residuo se lavó bien con THF. El filtrado y los lavados se mezclaron y se diluyeron con 400 ml de dioxano y 26 ml de HCl conc. y se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se separaron por arrastre a vacío dando la sal de clorhidrato de 515 como un sólido blanco. Rendimiento: 7.12 g RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ= 9.34 (ancho, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

Síntesis de 516

A una disolución con agitación del compuesto 515 en 100 ml de DCM seco en un RBF de dos bocas de 250 ml se añadió NEt₃ (37.2 ml, 0.2669 moles) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de una lenta adición de N-(benciloxi-carboniloxi)-succinimida (20 g, 0.08007 moles) en 50 ml de DCM seco, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (2-3 h por CCF), la mezcla se lavó sucesivamente con

disolución 1 N de HCl (1 x 100 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 50 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó dando el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para conseguir 516 como una masa pegajosa. Rendimiento: 11 g (89 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36-7.27 (m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (a., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94 %).

Síntesis de 517A y 517B

El ciclopenteno 516 (5 g, 0.02164 moles) se disolvió en una disolución de 220 ml de acetona y agua (10:1) en un RBF de una sola boca de 500 ml y a él se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (7.6 g, 0.06492 moles), seguido de 4.2 ml de disolución al 7.6 % de OsO₄ (0.275 g, 0.00108 moles) en terc-butanol a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (~ 3 h), la mezcla se inactivó con la adición de Na₂SO₃ sólido y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 50 ml), agua (1 x 30 ml) y finalmente con salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice del material en bruto dio una mezcla de diaestereómeros, que se separaron por HPLC prep. Rendimiento: - 6 g brutos

517A - Pico-1 (sólido blanco), 5.13 g (96 %). RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ= 7.39-7.31 (m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47 (d, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.72- 1.67 (m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH₄⁺]-283.5 presente, HPLC-97.86 %. Estereoquímica confirmada por rayos X.

Síntesis de 518

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 505, el compuesto 518 (1.2 g, 41 %) se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7.35-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 8H), 5.12 (s, 2H), 4.75 (m,1H), 4.58-4.57 (m,2H), 2.78-2.74 (m,7H), 2.06-2.00 (m,8H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.37-1.25 (a m, 36H), 0.87 (m, 6H). HPLC-98.65 %.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 519

Se añadió una disolución del compuesto 518 (1 eq) en hexano (15 ml) en un modo gota a gota a una disolución fría en hielo de LAH en THF (1 M, 2 eq). Después de completarse adición, la mezcla se calentó a 40 °C durante 0.5 h, a continuación se enfrió de nuevo en un baño de hielo. La mezcla se hidrolizó ARNnicuidosamente con Na₂SO₄ acuoso saturado, luego se filtró a través de Celite y se redujo a un aceite. La cromatografía en columna proporcionó 519 puro (1.3 g, 68 %), que se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹³C δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; EM por electropulverización (+va): Peso molecular para C₄₄H₈₀NO₂ (M + H)⁺ Calc. 654.6, Hallado 654.6.

Las formulaciones preparadas por tanto el método convencional como libre de extrusión pueden caracterizarse de maneras similares. Por ejemplo, las formulaciones normalmente se caracterizan por inspección visual. Deben ser disoluciones translúcidas blanquecinas libres de agregados o sedimento. El tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de las nanopartículas de lípido pueden medirse por dispersión de la luz usando, por ejemplo, un Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, EE.UU.). Las partículas deben tener aproximadamente 20-300 nm, tal como 40-100 nm de tamaño. La distribución del tamaño de partícula debe ser unimodal. La concentración de ARNbc total en la formulación, además de la fracción atrapada, se estima usando un ensayo de exclusión de colorante. Una muestra de ARNbc formulado puede incubarse con un colorante de unión a ARN, tal como Ribogreen (Molecular Probes) en presencia o ausencia de un tensioactivo de rotura de la formulación, por ejemplo, 0.5 % de Triton-X100. El ARNbc total en la formulación puede determinarse por la señal de la muestra que contiene el tensioactivo, con respecto a una curva patrón. La fracción atrapada se determina restando el contenido de ARNbc "libre" (como se mide por la señal en ausencia de tensioactivo) del contenido de ARNbc total. El porcentaje de ARNbc atrapado es normalmente >85 %. Para la formulación de LNP, el tamaño de partícula es al menos 30 nm, al menos 40 nm, al menos 50 nm, al menos 60 nm, al menos 70 nm, al menos 80 nm, al menos 90 nm, al menos 100 nm, al menos 110 nm y al menos 120 nm. El intervalo adecuado normalmente es aproximadamente al menos 50 nm a aproximadamente al menos 110 nm, aproximadamente al menos 60 nm a aproximadamente al menos 100 nm, o aproximadamente al menos 80 nm a aproximadamente al menos 90 nm.

Las composiciones y formulaciones para administración por vía oral incluyen polvos o gránulos, micropartículas, nanopartículas, suspensiones o disoluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, sobres, comprimidos o minicomprimidos. Pueden ser deseables espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, adyuvantes de dispersión o aglutinantes. En algunas realizaciones, las formulaciones orales son aquellas en las que los ARNbc caracterizados en la invención se administran conjuntamente con uno o más tensioactivos potenciadores de la penetración y quelantes. Tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y/o ésteres o sales de los mismos, ácidos biliares y/o sales de los mismos. Ácidos biliares/sales adecuados incluyen ácido quenodesoxicólico (CDCA) y ácido ursodesoxicólico (UDCA), ácido cólico, ácido dehidrocólico, ácido desoxicólico, ácido glucólico, ácido glicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio y glicodihidrofusidato de sodio. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido araquidónico, ácido undecanoico, ácido oleico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido

linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un monoglicérido, un diglicérido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, sodio). En algunas realizaciones, se usan combinaciones de potenciadores de la penetración, por ejemplo, ácidos grasos/sales en combinación con ácidos biliares/sales. Una combinación a modo de ejemplo es la sal de sodio del ácido láurico, ácido cáprico y UDCA. Potenciadores de la penetración adicionales incluyen polioxietilen-9-lauril éter, polioxietilen-20-cetil éter. Los ARNbc caracterizados en la invención pueden administrarse por vía oral, en forma granulada que incluye partículas secadas por pulverización, o complejados para formar micro o nanopartículas. Los agentes de complejación de ARNbc incluyen poli-aminoácidos; poliiminas; poliacrilatos; polialquilacrilatos, polioxetanos, polialquilcianoacrilatos; gelatinas cationizadas, albúminas, almidones, acrilatos, polietilenglicoles (PEG) y almidones; polialquilcianoacrilatos; poliiminas derivatizadas con DEAE, polulanos, celulosas y almidones. Agentes complejantes adecuados incluyen quitosano, N-trimetilquitosano, poli-L-lisina, polihistidina, poliornitina, poliesperminas, protamina, polivinilpiridina, politiidietilaminometileno P(TDAE), poliaminoestireno (por ejemplo, p-amino), poli(metilcianoacrilato), poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isohexilcianoacrilato), DEAE-metacrilato, DEAE-hexilacrilato, DEAE-acrilamida, DEAE-albúmina y DEAE-dextrano, polimetilacrilato, polihexilacrilato, poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido DL-láctico-co-glicólico (PLGA), alginato, y polietilenglicol (PEG). Formulaciones orales para ARNbc y su preparación se describen en detalle en la patente de EE.UU. 6,887,906, la publicación de EE.UU. n° 20030027780 y la patente de EE.UU. n° 6,747,014, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Composiciones y formulaciones para administración parenteral, intraparenquimatosa (en el cerebro), intratecal, intraventricular o intrahepática pueden incluir disoluciones acuosas estériles que también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, pero no se limitan a, potenciadores de la penetración, compuestos de vehículo y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, emulsiones y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones pueden generarse a partir de una variedad de componentes que incluyen, pero no se limitan a, líquidos previamente formados, sólidos auto-emulsionantes y semisólidos auto-emulsionantes. Particularmente se prefieren formulaciones que se dirigen al hígado cuando se tratan trastornos hepáticos tales como carcinoma hepático.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, que pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, pueden prepararse según técnicas convencionales muy conocidas en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de poner en asociación los principios activos con el (los) vehículo(s) farmacéutico(s) o excipiente(s). En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en cualquiera de las muchas posibles formas de dosificación tales como, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, jarabes líquidos, geles blandos, supositorios y enemas. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como suspensiones en medios acuosos, no acuosos o mixtos. Las suspensiones acuosas pueden contener adicionalmente sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizadores.

40 C. Formulaciones adicionales

i. Emulsiones

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse y formularse como emulsiones. Las emulsiones normalmente son sistemas heterogéneos de un líquido dispersado en otro en forma de gotitas que normalmente superan 0.1 μm de diámetro (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volumen 1, p. 245; Block en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 2, p. 335; Higuchi *et al.*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Las emulsiones son frecuentemente sistemas bifásicos que comprenden dos fases líquidas inmiscibles íntimamente mezcladas y dispersadas entre sí. En general, las emulsiones pueden ser de tanto la variedad de agua en aceite (w/o) como de aceite en agua (o/w). Cuando una fase acuosa se divide finamente en y se dispersa como gotitas ínfimas en una fase aceitosa a granel, la composición resultante se llama una emulsión de agua en aceite (w/o). Alternativamente, cuando una fase aceitosa está finamente dividida en y dispersada como gotitas ínfimas en una fase acuosa a granel, la composición resultante se llama una emulsión de aceite en agua (o/w). Las emulsiones pueden contener componentes adicionales, además de las fases dispersadas, y el fármaco activo que puede estar presente como una disolución en tanto la fase acuosa, fase aceitosa como en sí misma como una fase separada. Excipientes farmacéuticos tales como emulsionantes, estabilizadores, colorantes y antioxidantes también pueden estar presentes en emulsiones según se necesite. Las emulsiones farmacéuticas también pueden ser emulsiones múltiples que comprenden más de dos fases tales como, por ejemplo, en el caso de emulsiones de aceite

5 en agua en aceite (o/w/o) y agua en aceite en agua (w/o/w). Tales formulaciones complejas frecuentemente proporcionan ciertas ventajas que no tienen las emulsiones binarias simples. Múltiples emulsiones en las que gotitas de aceite individuales de una emulsión o/w encierran pequeñas gotitas de agua constituyen una emulsión w/o/w. Asimismo, un sistema de gotitas de aceite encerradas en glóbulos de agua estabilizados en una fase continua aceitosa proporciona una emulsión o/w/o.

10 Las emulsiones se caracterizan por poca o ninguna estabilidad termodinámica. Frecuentemente, la fase dispersada o discontinua de la emulsión está bien dispersada en la fase externa o continua y se mantiene en esta forma mediante emulsionantes o la viscosidad de la formulación. Cualquiera de las fases de la emulsión puede ser un semisólido o un sólido, como es el caso de bases de pomada y cremas del estilo emulsión. Otros medios de estabilizar emulsiones conllevan el uso de emulsionantes que pueden incorporarse en cualquier fase de la emulsión. Los emulsionantes pueden clasificarse ampliamente en cuatro categorías: tensioactivos sintéticos, emulsionantes que se producen naturalmente, bases de absorción y sólidos finamente dispersados (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

15 Los tensioactivos sintéticos, también conocidos como agentes tensioactivos, han encontrado una amplia aplicabilidad en la formulación de emulsiones y se han revisado en la bibliografía (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volumen 1, p. 199). Los tensioactivos normalmente son anfifílicos y comprenden una porción hidrófila y una hidrófoba. La relación de la naturaleza hidrófila con respecto a la hidrófoba del tensioactivo se ha llamado el equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) y es una valiosa herramienta en clasificar y seleccionar tensioactivos en la preparación de formulaciones. Los tensioactivos pueden clasificarse en diferentes clases basándose en la naturaleza del grupo hidrófilo: no iónico, aniónico, catiónico y anfótero (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285).

20 Los emulsionantes que se producen naturalmente usados en las formulaciones en emulsión incluyen lanolina, cera de abeja, fosfatidas, lecitina y goma arábiga. Las bases de absorción poseen propiedades hidrófilas de forma que puedan absorber agua para formar emulsiones w/o que todavía retienen sus consistencias semisólidos, tales como lanolina anhidra y vaselina hidrófila. También se han usado sólidos finamente divididos como buenos emulsionantes, especialmente en combinación con tensioactivos y en preparaciones viscosas. Éstos incluyen sólidos inorgánicos polares, tales como hidróxidos de metales pesados, arcillas no hinchables tales como bentonita, atapulgita, hectorita, caolín, montmorillonita, silicato de aluminio coloidal y silicato de magnesio y aluminio coloidal, pigmentos y sólidos no polares tales como carbono o triestearato de glicerilo.

25 También están incluidos en las formulaciones en emulsión una gran variedad de materiales no emulsionantes y contribuyen a las propiedades de las emulsiones. Éstos incluyen grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres grasos, humectantes, coloides hidrófilos, conservantes y antioxidantes (Block, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

30 Los coloides hidrófilos o hidrocoloides incluyen gomas que se producen naturalmente y polímeros sintéticos tales como polisacáridos (por ejemplo, goma arábiga, agar, ácido alginico, carragenina, goma guar, goma karaya y tragacanto), derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboxipropilcelulosa) y polímeros sintéticos (por ejemplo, carbómeros, éteres de celulosa y polímeros de carboxivinilo). Éstos se dispersan o hinchan en agua para formar disoluciones coloidales que estabilizan las emulsiones formando fuertes películas interfaciales alrededor de las gotitas de fase dispersada y aumentando la viscosidad de la fase externa.

35 Como las emulsiones contienen frecuentemente varios componentes tales como hidratos de carbono, proteínas, esteroides y fosfatidas que pueden soportar fácilmente el crecimiento de microbios, estas formulaciones frecuentemente incorporan conservantes. Conservantes comúnmente usados incluidos en las formulaciones en emulsión incluyen metilparabeno, propilparabeno, sales de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y ácido bórico. También se añaden comúnmente antioxidantes a las formulaciones en emulsión para prevenir el deterioro de la formulación. Los antioxidantes usados pueden ser secuestrantes de radicales libres tales como tocoferoles, galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o agentes reductores tales como ácido ascórbico y metabisulfito de sodio, y sinergistas de antioxidantes tales como ácido cítrico, ácido tartárico y lecitina.

40 Se ha revisado la aplicación de formulaciones en emulsión mediante las vías dermatológica, oral y parenteral y los métodos para su fabricación en la bibliografía (véanse, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

N.Y., volumen 1, p. 199). Las formulaciones en emulsión para administración oral se han usado muy ampliamente debido a la facilidad de formulación, además de la eficacia desde un punto de vista de la absorción y biodisponibilidad (véanse, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199). Los laxantes de base de aceite mineral, vitaminas liposolubles y preparaciones nutritivas ricas en grasas están entre los materiales que se han administrado comúnmente por vía oral como emulsiones o/w.

ii. Microemulsiones

10 En una implementación, las composiciones de los ARNi y ácidos nucleicos se formulan como microemulsiones. Una microemulsión puede definirse como un sistema de agua, aceite y anfífilo que es una disolución líquida ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable única (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245). Normalmente, las microemulsiones son sistemas que se preparan dispersando primero un aceite en una disolución de tensioactivo acuoso y a continuación añadiendo una cantidad suficiente de un cuarto componente, generalmente un alcohol de longitud de cadena intermedia para formar un sistema transparente. Por tanto, también se han descrito microemulsiones como dispersiones isotrópicamente claras termodinámicamente estables, de dos líquidos inmiscibles que se estabilizan por películas interfaciales de moléculas tensioactivas (Leung y Shah, en: 20 Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, páginas 185-215). Las microemulsiones se preparan comúnmente mediante una combinación de tres a cinco componentes que incluyen aceite, agua, tensioactivo, co-tensioactivo y electrolito. Si la microemulsión es del tipo agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w) depende de las propiedades del aceite y tensioactivo usados y de la estructura y el empaquetamiento geométrico de las cabezas polares y colas de hidrocarburo de las moléculas de tensioactivo (Schott, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

El enfoque fenomenológico que utiliza diagramas de fases se ha estudiado ampliamente y ha dado un amplio conocimiento, para un experto en la materia, de cómo formular microemulsiones (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Block, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335). En comparación con emulsiones convencionales, las microemulsiones ofrecen la ventaja de solubilizar fármacos insolubles en agua en una formulación de gotitas termodinámicamente estables que se forman espontáneamente.

Los tensioactivos usados en la preparación de microemulsiones incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos, tensioactivos no iónicos, Brij 96, polioxietileno ésteres, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, monolaurato de tetraglicerol (ML310), monooleato de tetraglicerol (MO310), monooleato de hexaglicerol (PO310), pentaoleato de hexaglicerol (PO500), monocaprato de decaglicerol (MCA750), monooleato de decaglicerol (MO750), sesquioleato de decaglicerol (SO750), decaoleato de decaglicerol (DAO750), solos o en combinación con co-tensioactivos. El co-tensioactivo, normalmente un alcohol de cadena corta, tal como etanol, 1-propanol y 1-butanol, sirve para aumentar la fluidez interfacial penetrando en la película del tensioactivo y, por consiguiente, creando una película desordenada debido al espacio vacío generado entre moléculas de tensioactivo. Sin embargo, las microemulsiones pueden prepararse sin el uso de co-tensioactivos y se conocen en la técnica sistemas de microemulsiones auto-emulsionantes libres de alcohol. La fase acuosa puede normalmente ser, pero no se limita a, agua, una disolución acuosa del fármaco, glicerol, PEG300, PEG400, poliglicérols, propilenglicérols y derivados de etilenglicérol. La fase aceitosa puede incluir, pero no se limita a, materiales tales como Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, ésteres de ácidos grasos, mono, di, y tri-glicéridos de cadena media (C8-C12), ésteres de ácidos grasos de glicerilo polioxietilados, alcoholes grasos, glicéridos poliglicérolizados, glicéridos C8-C10 poliglicérolizados saturados, aceites vegetales y aceite de silicona.

Las microemulsiones son particularmente de interés desde el punto de vista de la solubilización del fármaco y la potenciada absorción de fármacos. Se han propuesto microemulsiones basadas en lípidos (tanto o/w como w/o) para potenciar la biodisponibilidad oral de fármacos, que incluyen péptidos (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205). Las microemulsiones proporcionan ventajas de solubilización del fármaco mejorada, protección del fármaco de la hidrólisis enzimática, posible potenciamiento de la absorción del fármaco debido a alteraciones inducidas por el tensioactivo en la fluidez y permeabilidad de la membrana, facilidad de preparación, facilidad de administración por vía oral con respecto a formas de dosificación sólidas, potencia clínica mejorada y toxicidad reducida (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Frecuentemente, las microemulsiones pueden formarse espontáneamente cuando sus componentes se ponen juntos a temperatura ambiente. Esto puede ser particularmente ventajoso cuando se formulan fármacos termolábiles, péptidos o ARNi. Las microemulsiones también han sido eficaces en la administración transdérmica de componentes activos en tanto aplicaciones cosméticas como farmacéuticas. Se espera que las composiciones en microemulsión y las formulaciones de la presente invención faciliten la elevada absorción sistémica de los ARNi y ácidos nucleicos del tubo

gastrointestinal, además de mejorar la captación celular local de los ARNi y ácidos nucleicos.

Las microemulsiones también pueden contener componentes y aditivos adicionales tales como monoestearato de sorbitano (Grill 3), Labrasol y potenciadores de la penetración para mejorar las propiedades de la formulación y para potenciar la absorción de los ARNi y ácidos nucleicos de la presente invención. Los potenciadores de la penetración usados en las microemulsiones de la presente invención pueden clasificarse como que pertenecen a una de las cinco amplias categorías--tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y no tensioactivos no quelantes (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Cada uno de estas clases se ha tratado anteriormente.

iii. Micropartículas

Un agente de iARN de la invención puede incorporarse en una partícula, por ejemplo, una micropartícula. Las micropartículas pueden producirse por secado por pulverización, pero también pueden producirse por otros métodos que incluyen liofilización, evaporación, secado en lecho fluidizado, secado a vacío, o una combinación de estas técnicas.

iv. Potenciadores de la penetración

En una implementación, la presente invención emplea diversos potenciadores de la penetración para efectuar la eficaz administración de ácidos nucleicos, particularmente ARNi, a la piel de animales. La mayoría de los fármacos están presentes en disolución en tanto formas ionizadas como no ionizadas. Sin embargo, normalmente solo los fármacos liposolubles o lipófilos cruzan fácilmente las membranas celulares. Se ha descubierto que incluso los fármacos no lipófilos pueden cruzar membranas celulares si la membrana que va a cruzarse se trata con un potenciador de la penetración. Además de ayudar en la difusión de fármacos no lipófilos a través de las membranas celulares, los potenciadores de la penetración también potencian la permeabilidad de fármacos lipófilos.

Los potenciadores de la penetración pueden clasificarse como pertenecientes a una de las cinco amplias categorías, es decir, tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y no tensioactivos no quelantes (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92). Cada uno de las clases anteriormente mencionadas de potenciadores de la penetración se describe a continuación en mayor detalle.

Los tensioactivos (o "agentes tensioactivos") son entidades químicas que, cuando se disuelven en una disolución acuosa, reducen la tensión superficial de la disolución o la tensión interfacial entre la disolución acuosa y otro líquido, con el resultado de que se potencia la absorción de los ARNi mediante la mucosa. Además de sales biliares y ácidos grasos, estos potenciadores de la penetración incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polioxietileno-9-lauril éter y polioxietileno-20-cetil éter (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92); y emulsiones perfluoroquímicas, tales como FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Diversos ácidos grasos y sus derivados que actúan de potenciadores de la penetración incluyen, por ejemplo, ácido oleico, ácido láurico, ácido cáprico (ácido n-decanoico), ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linoléico, dicaprato, tricaprato, monooleína (1-monooleoil-rac-glicerol), dilaurina, ácido caprílico, ácido araquidónico, 1-monocaprato de glicerol, 1-dodecilazacloheptano-2-ona, acilcarnitinas, acilcolinas, ésteres de alquilo C₁₋₂₀ de los mismos (por ejemplo, metilo, isopropilo y t-butilo) y mono- y di-glicéridos de los mismos (es decir, oleato, laurato, caprato, miristato, palmitato, estearato, linoleato, etc.) (véase, por ejemplo, Touitou, E., *et al.* *Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

La función fisiológica de la bilis incluye facilitar la dispersión y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Capítulo 38 en: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Diversas sales biliares naturales, y sus derivados sintéticos, actúan de potenciadores de la penetración. Así el término "sales biliares" incluye cualquiera de los componentes que se producen naturalmente de la bilis, además de cualquiera de sus derivados sintéticos. Sales biliares adecuadas incluyen, por ejemplo, ácido cólico (o su sal farmacéuticamente aceptable de sodio, colato de sodio), ácido dehidrocólico (dehidrocolato de sodio), ácido desoxicólico (desoxicolato de sodio), ácido glucólico (glucolato de sodio), ácido glicólico (glicocolato de sodio), ácido glicodesoxicólico (glicodesoxicolato de sodio), ácido taurocólico (taurocolato de sodio), ácido taurodesoxicólico (taurodesoxicolato de sodio), ácido quenodesoxicólico (quenodesoxicolato de sodio), ácido ursodesoxicólico (UDCA), tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio (STDHF), glicodihidrofusidato de sodio y polioxietileno-9-lauril éter (POE) (véanse, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Swinyard, Capítulo 39 en: Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, páginas 782-783; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Los agentes quelantes, como se usa a propósito de la presente invención, pueden definirse como compuestos que eliminan iones metálicos de la disolución formando complejos con los mismos, con el resultado de que se potencia la absorción de los ARNi a través de la mucosa. Con respecto a su uso como potenciadores de la penetración en la presente invención, los agentes quelantes tienen la ventaja añadida de que también sirven de inhibidores de DNasa, ya que las ADN nucleasas más caracterizadas requieren un ión metálico divalente para la catálisis y así son inhibidos por agentes quelantes (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Agentes quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilendiaminatetraacetato de disodio (EDTA), ácido cítrico, salicilatos (por ejemplo, salicilato de sodio, 5-metoxisalicilato y homovanilato), derivados de N-acilo de colágeno, lauril éter-9 y derivados de N-aminoacilo de beta-dicetonas (enaminas)(véanse, por ejemplo, Katdare, A. *et al.*, *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Como se usa en el presente documento, los compuestos potenciadores de la penetración no tensioactivos no quelantes pueden definirse como compuestos que demuestran actividad insignificativa como agentes quelantes o como tensioactivos, pero que sin embargo potencian la absorción de los ARNi a través de la mucosa alimentaria (véase, por ejemplo, Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Esta clase de potenciadores de la penetración incluye, por ejemplo, ureas cíclicas insaturadas, derivados de 1-alkil- y 1-alkenilazaciclo-alcanonas (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92); y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco sódico, indometacina y fenilbutazona (Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626).

También pueden añadirse agentes que potencian la captación de los ARNi al nivel celular a las composiciones farmacéuticas y otras composiciones de la presente invención. Por ejemplo, también se conocen lípidos catiónicos, tales como lipofectina (Junichi *et al.*, patente de EE.UU. nº 5,705,188), derivados de glicerol catiónicos y moléculas policatiónicas, tales como polilisina (Lollo *et al.*, solicitud PCT WO 97/30731), para potenciar la captación celular de ARNbc. Ejemplos de reactivos de transfección comercialmente disponibles incluyen, por ejemplo, Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), reactivo de transfección X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómica DOTAP (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómica DOSPER (Grenzacherstrasse, Suiza) o Fugene (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo Transfectam® (Promega; Madison, WI), reactivo de transfección TransFast™ (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marsella, Francia), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marsella, Francia), reactivo de transfección TransPass[®] D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, EE.UU.), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA), reactivo de transfección PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), reactivo de transfección Cytofectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.) o HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, EE.UU.), entre otros.

Pueden utilizarse otros agentes para potenciar la penetración de los ácidos nucleicos administrados, que incluyen glicoles tales como etilenglicol y propilenglicol, pirroles tales como 2-pirrol, azonas y terpenos tales como limoneno y mentona.

v. Vehículos

Ciertas composiciones de la presente invención también incorporan compuestos de vehículo en la formulación. Como se usa en el presente documento, "compuesto de vehículo" o "vehículo" puede referirse a un ácido nucleico, o análogo del mismo, que es inerte (es decir, no posee actividad biológica por sí mismo), pero es reconocido como un ácido nucleico por procesos *in vivo* que reducen la biodisponibilidad de un ácido nucleico que tiene actividad biológica, por ejemplo, degradando el ácido nucleico biológicamente activo o promoviendo su eliminación de la circulación. La coadministración de un ácido nucleico y un compuesto de vehículo, normalmente con un exceso de la última sustancia, puede producir una reducción sustancial de la cantidad de ácido nucleico recuperada en el hígado, riñón u otros depósitos extracirculatorios, supuestamente debido a la competición entre el compuesto de vehículo y el ácido nucleico para un receptor común. Por ejemplo, la recuperación de un ARNbc parcialmente de fosforotioato en tejido hepático puede reducirse cuando se co-administra con ácido poliinosínico, sulfato de dextrano, ácido policítidico o diácido 4-acetamido-4'isotiociano-estilbeno-2,2'-sulfónico (Miyao *et al.*, *DsRNA Res. Dev.*, 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev.*, 1996, 6, 177-183).

vi. Excipientes

A diferencia de un compuesto de vehículo, un “vehículo farmacéutico” o “excipiente” es un disolvente farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o cualquier otro vehículo farmacológicamente inerte para administrar uno o más ácidos nucleicos a un animal. El excipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona, teniendo en cuenta el modo planeado de administración, de manera que se proporcione el volumen deseado, consistencia, etc., cuando se combine con un ácido nucleico y los otros componentes de una composición farmacéutica dada. Vehículos farmacéuticos típicos incluyen, pero no se limitan a, agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, etc.); cargas (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliacrilatos o hidrogenofosfato de calcio, etc.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato sódico, etc.); disgregantes (por ejemplo, almidón, glicolato sódico de almidón, etc.); y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, etc.).

También pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con los ácidos nucleicos para formular las composiciones de la presente invención. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Las formulaciones para administración tópica de ácidos nucleicos pueden incluir disoluciones acuosas estériles y no estériles, disoluciones no acuosas en disolventes comunes tales como alcoholes, o disoluciones de los ácidos nucleicos en bases de aceite líquidas o sólidas. Las disoluciones también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados. Pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con ácidos nucleicos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

25 *vii. Otros componentes*

Las composiciones de la presente invención pueden contener adicionalmente otros componentes auxiliares convencionalmente encontrados en composiciones farmacéuticas, a sus niveles de uso establecidos en la materia. Así, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos compatibles adicionales tales como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios, o pueden contener materiales adicionales útiles en la formulación física de diversas formas de dosificación de las composiciones de la presente invención, tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, espesantes y estabilizadores. Sin embargo, tales materiales, cuando se añaden, no deben interferir excesivamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones de la presente invención. Las formulaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, aromatizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interaccionan perjudicialmente con el (los) ácido(s) nucleico(s) de la formulación.

Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizadores.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas caracterizadas en la invención incluyen (a) uno o más compuestos de ARNi y (b) uno o más agentes que funcionan por un mecanismo no de iARN y que son útiles en el tratamiento de un trastorno hemorrágico. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, un agente antiinflamatorio, agente antiesteatosis, agente antiviral y/o antifibrosis. Además, también pueden usarse otras sustancias comúnmente usadas para proteger el hígado, tales como silimarina, conjuntamente con los ARNi descritos en el presente documento. Otros agentes útiles para tratar enfermedades del hígado incluyen telbivudina, entecavir e inhibidores de la proteasa tales como telaprevir y otros desvelados, por ejemplo, en Tung *et al.*, publicaciones de solicitud de EE.UU. n° 2005/0148548, 2004/0167116 y 2003/0144217; y en Hale *et al.*, publicación de solicitud de EE.UU. n° 2004/0127488.

La toxicidad y eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL50/DE50. Se prefieren compuestos que presentan altos índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de composiciones caracterizadas en el presente documento en la invención se encuentra generalmente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en los métodos

caracterizados en la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante del compuesto o, cuando convenga, del producto de polipéptido de una secuencia diana (por ejemplo, logrando una concentración disminuida del polipéptido) que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición al 50 % de los síntomas) como se ha determinado en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con más exactitud dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución.

Además de su administración, como se trata anteriormente, los ARNi caracterizados en la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes conocidos eficaces en el tratamiento de procesos patológicos mediados por la expresión de PCSK9. En cualquier caso, el médico que administra puede ajustar la cantidad y el momento exacto de la administración de ARNi basándose en resultados observados usando medidas estándar de eficacia conocidas en la técnica o descritas en el presente documento.

IV. Métodos para inhibir la expresión PCSK9

La presente divulgación proporciona métodos para inhibir la expresión de una proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN bicatenario, en una cantidad eficaz para inhibir la expresión de la PCSK9 en la célula, inhibiendo así la expresión de la PCSK9 en la célula.

La puesta en contacto de una célula con un agente de iARN bicatenario puede hacerse *in vitro* o *in vivo*. La puesta en contacto de una célula *in vivo* con el agente de iARN incluye poner en contacto una célula o grupo de células dentro de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, con el agente de iARN. También son posibles combinaciones de métodos *in vitro* e *in vivo* de poner en contacto. La puesta en contacto puede ser directa o indirecta, como se trata anteriormente. Además, la puesta en contacto de una célula puede llevarse a cabo mediante un ligando que elige diana, que incluye cualquier ligando descrito en el presente documento o conocido en la técnica. En implementaciones preferidas, el ligando que elige diana es un resto de hidrato de carbono, por ejemplo, un ligando de GalNAc3, o cualquier otro ligando que dirige el agente de iARN a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado de un sujeto.

El término “inhibir”, como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con “reducir”, “silenciar”, “regular por disminución” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La expresión “inhibir la expresión de un PCSK9”, pretende referirse a la inhibición de la expresión de cualquier gen PCSK9 (tal como, por ejemplo, un gen PCSK9 de ratón, un gen PCSK9 de rata, un gen PCSK9 de mono o un gen PCSK9 humano) además de variantes o mutantes de un gen PCSK9. Así, el gen PCSK9 puede ser un gen PCSK9 no mutante, un gen PCSK9 mutante o un gen PCSK9 transgénico en el contexto de una célula genéticamente manipulada, grupo de células u organismo.

“Inhibir la expresión de un gen PCSK9” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen PCSK9, por ejemplo, supresión al menos parcial de la expresión de un gen PCSK9. La expresión del gen PCSK9 puede evaluarse basándose en el nivel, o el cambio en el nivel, de cualquier variable asociada a la expresión del gen PCSK9, por ejemplo, nivel de ARNm de PCSK9, nivel de proteína PCSK9, o niveles de lípidos. Este nivel puede evaluarse en una célula individual o en un grupo de células, que incluyen, por ejemplo, una muestra derivada de un sujeto.

La inhibición puede evaluarse por una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables que están asociadas a la expresión de PCSK9 en comparación con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utiliza en la materia, por ejemplo, un nivel inicial pre-dosis, o un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no está tratado o está tratado con un control (tal como, por ejemplo, control solo de tampón o control de agente inactivo).

En algunas implementaciones de los métodos de la invención, la expresión de un gen PCSK9 se inhibe al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %.

La inhibición de la expresión de un gen PCSK9 puede manifestarse por una reducción de la cantidad de ARNm expresado por una primera célula o grupo de células (tales células pueden estar presentes, por ejemplo, en una muestra derivada de un sujeto) en las que un gen PCSK9 se transcribe y que ha sido tratada o han sido tratadas (por ejemplo, poniendo en contacto la célula o células con un agente de iARN de la invención, o administrando un agente de iARN de la invención a un sujeto en el que las células están o estaban presentes) de forma que se inhiba la expresión de un gen PCSK9, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idéntica a la primera célula o

grupo de células, pero que no se ha tratado o no se han tratado así (célula(s) de control). En realizaciones preferidas, la inhibición se evalúa expresando el nivel de ARNm en células tratadas como un porcentaje del nivel de ARNm en células de control, usando la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{ARNm en células de control}) - (\text{ARNm en células tratadas})}{(\text{ARNm en células de control})} \cdot 100 \%$$

5 Alternativamente, la inhibición de la expresión de un gen PCSK9 puede evaluarse en términos de una reducción de un parámetro que está funcionalmente ligado a la expresión del gen PCSK9, por ejemplo, la expresión de proteínas PCSK9, tales como niveles de lípidos, niveles de colesterol, por ejemplo, niveles de LDLc. El silenciamiento del gen PCSK9 puede determinarse en cualquier célula que exprese PCSK9, tanto constitutivamente como por ingeniería genómica, y por cualquier ensayo conocidos en la técnica. El hígado es el principal sitio de expresión de PCSK9. Otros
10 sitios de expresión significativos incluyen el páncreas, el riñón y los intestinos.

La inhibición de la expresión de una proteína PCSK9 puede manifestarse por una reducción en el nivel de la proteína PCSK9 que se expresa por una célula o grupo de células (por ejemplo, el nivel de proteína expresada en una muestra derivada de un sujeto). Como se ha explicado anteriormente para la evaluación de la supresión de ARNm, la inhibición de los niveles de expresión de proteína en una célula tratada o grupo de células puede expresarse similarmente como un porcentaje del nivel de proteína en una célula de control o grupo de células.
15

Una célula de control o grupo de células que puede usarse para evaluar la inhibición de la expresión de un gen PCSK9 incluye una célula o grupo de células que todavía no se ha puesto en contacto con un agente de iARN de la invención. Por ejemplo, la célula de control o grupo de células puede derivarse de un sujeto individual (por ejemplo, un sujeto humano o animal) antes del tratamiento del sujeto con un agente de iARN.

20 El nivel de ARNm de PCSK9 que se expresa por una célula o grupo de células puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica para evaluar la expresión de ARNm. En una realización, el nivel de expresión de PCSK9 en una muestra se determina detectando un polinucleótido transcrito, o porción del mismo, por ejemplo, ARNm del gen PCSK9. El ARN puede extraerse de células usando técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, usando extracción con fenol ácido/isotiocianato de guanidina (RNAzol B; Biogenesis), kits de preparación de ARN RNeasy (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Formatos de ensayo típicos que utilizan hibridación de ácidos ribonucleicos incluyen ensayos de transcripción nuclear, RT-PCR, ensayos de protección con RNasa (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035), transferencia Northern, hibridación *in situ* y análisis de micromatrices.
25

En una implementación, el nivel de expresión de PCSK9 se determina usando una sonda de ácido nucleico. El término "sonda", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula que puede unirse selectivamente a un PCSK9 específico. Las sondas pueden sintetizarse por un experto en la materia, o derivarse de preparaciones biológicas apropiadas. Las sondas pueden diseñarse específicamente para ser marcadas. Ejemplos de moléculas que pueden utilizarse como sondas incluyen, pero no se limitan a, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos y moléculas orgánicas.
30

Puede usarse ARNm aislado en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero no se limitan a, análisis Southern o Northern, análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y matrices de sondas. Un método para la determinación de niveles de ARNm implica poner en contacto el ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridarse con ARNm de PCSK9. En una realización, el ARNm se inmoviliza sobre una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo, migrando el ARNm aislado sobre un gel de agarosa y transfiriendo el ARNm del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En una implementación alternativa, la(s) sonda(s) se inmoviliza(n) sobre una superficie sólida y el ARNm se pone en contacto con la(s) sonda(s), por ejemplo, en un matriz de chip génico Affymetrix. Un experto puede adaptar fácilmente métodos de detección de ARNm conocidos para su uso en determinar el nivel de ARNm de PCSK9.
35
40

Un método alternativo para determinar el nivel de expresión de PCSK9 en una muestra implica el proceso de amplificación de ácido nucleico y/o transcriptasa inversa (para preparar ADNc) de, por ejemplo, ARNm en la muestra, por ejemplo, por RT-PCR (la realización experimental expuesta en Mullis, 1987, patente de EE.UU. n° 4,683,202), reacción en cadena de la ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), replicación auto-sostenida de secuencias (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-beta replicasa (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), replicación por círculo rodante (Lizardi *et al.*, patente de EE.UU. n° 5,854,033) o cualquier otro método de amplificación de ácidos nucleicos, seguido de la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas muy conocidas para aquellos expertos en la materia. Estos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácidos nucleicos si tales moléculas están presentes en números muy bajos. En aspectos particulares de la invención, el nivel de expresión de PCSK9 se determina por RT-PCR fluorogénica cuantitativa (es decir, el sistema TaqManTM).
45
50

Los niveles de expresión de ARNm de PCSK9 pueden monitorizarse usando una transferencia en membrana (tal como se usa en análisis de hibridación tales como Northern, Southern, puntual y similares), o micropocillos, tubos de muestra, geles, perlas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprenda ácidos nucleicos unidos). Véanse las patentes de EE.UU. n° 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 y 5,445,934, que se incorporan en el presente documento por
55

referencia. La determinación del nivel de expresión de PCSK9 también puede comprender usar sondas de ácido nucleico en disolución.

5 En implementaciones preferidas, el nivel de expresión de ARNm se evalúa usando ensayos de ADN ramificado (ADNr) o PCR en tiempo real (qPCR). El uso de estos métodos se describe y ejemplifica en los ejemplos presentados en el presente documento.

10 El nivel de la expresión de proteínas PCSK9 puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica para la medición de niveles de proteína. Tales métodos incluyen, por ejemplo, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía de hiperdifusión, reacciones con precipitina fluida o en gel, espectroscopía de absorción, ensayos colorimétricos, ensayos espectrofotométricos, citometría de flujo, inmunodifusión (individual o doble), inmunoelectroforesis, transferencia Western, radioinmunoensayo (RIA), enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, ensayos de electroquimioluminiscencia y similares.

15 El término "muestra", como se usa en el presente documento, se refiere a una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, además de fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, linfa, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, fluidos oculares y similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivarse de órganos, partes de órganos, o fluidos o células particulares dentro de aquellos órganos. En ciertas implementaciones, las muestras pueden derivarse del hígado (por ejemplo, hígado completo o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado tales como, por ejemplo, hepatocitos). En realizaciones preferidas, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a sangre o plasma extraído del sujeto. En otras implementaciones, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a tejido de hígado derivado del sujeto.

20 En algunas implementaciones de los métodos de la invención, el agente de iARN se administra a un sujeto tal que el agente de iARN se administre a un sitio específico dentro del sujeto. La inhibición de la expresión de PCSK9 puede evaluarse usando mediciones del nivel o cambio en el nivel de ARNm de PCSK9 o proteína PCSK9 en una muestra derivada de fluido o tejido del sitio específico dentro del sujeto. En implementaciones preferidas, el sitio es el hígado. El sitio también puede ser una subsección o subgrupo de células de uno cualquiera de los sitios anteriormente mencionados. El sitio también puede incluir células que expresan un tipo particular de receptor.

V. Métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a PCSK9

30 La presente divulgación también proporciona métodos para tratar o prevenir enfermedades y afecciones que pueden modularse regulando por disminución la expresión del gen PCSK9. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar lipidemia, por ejemplo, una hiperlipidemia y otras formas de desequilibrio de lípidos tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y las afecciones patológicas asociadas a estos trastornos tales como enfermedades cardíacas y circulatorias. Otras enfermedades y afecciones que pueden modularse regulando por disminución la expresión del gen PCSK9 incluyen enfermedades de almacenamiento lisosómico que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de lipasa ácida lisosómica y enfermedad de Gaucher. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad profilácticamente eficaz de un agente de iARN de la invención. En algunas implementaciones, el método incluye administrar una cantidad eficaz de un ARNi de PCSK9 a un paciente que tiene un genotipo de LDLR heterocigótico.

40 El efecto de la disminución del gen PCSK9 produce preferentemente una disminución en los niveles de LDLc (colesterol por lipoproteína de baja densidad) en la sangre, y más particularmente en el suero, del mamífero. En algunas implementaciones, los niveles de LDLc disminuyen al menos el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más, en comparación con los niveles de pretratamiento.

45 Como se usa en el presente documento, un "sujeto" incluye un animal humano o no humano, preferentemente un vertebrado, y más preferentemente un mamífero. Un sujeto puede incluir un organismo transgénico. Lo más preferentemente, el sujeto es un ser humano, tal como un ser humano que padece o predispuesto a desarrollar una enfermedad asociada a PCSK9.

50 En algunas implementaciones de los métodos de la invención, la expresión de PCSK9 disminuye durante una duración prolongada, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas o más. Por ejemplo, en ciertos casos, la expresión del gen PCSK9 se suprime al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o el 50 % por administración de un agente de ARNi descrito en el presente documento. En algunas implementaciones, el gen PCSK9 se suprime al menos aproximadamente el 60 %, 70 % o el 80 % por administración del agente de ARNi. En algunas realizaciones, el gen PCSK9 se suprime al menos aproximadamente el 85 %, 90 % o el 95 % por administración del oligonucleótido bicatenario.

55 Los agentes de iARN de la invención pueden administrarse a un sujeto usando cualquier modo de administración conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intrarterial, linfática, cerebroespinal, y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, los agentes se administran subcutáneamente.

- En algunas implementaciones, la administración es mediante una inyección de liberación prolongada. Una inyección de liberación prolongada puede liberar el agente de iARN de una forma coherente durante un periodo de tiempo prolongado. Así, una inyección de liberación prolongada puede reducir la frecuencia de dosificación necesaria para obtener un efecto deseado, por ejemplo, una inhibición deseada de PCSK9, o un efecto terapéutico o profiláctico. Una inyección de liberación prolongada puede también proporcionar concentraciones más coherentes en suero. Las inyecciones de liberación prolongada pueden incluir inyecciones subcutáneas o inyecciones intramusculares. En implementaciones preferidas, la inyección de liberación prolongada es una inyección subcutánea.
- En algunas implementaciones, la administración es mediante una bomba. La bomba puede ser una bomba externa o una bomba quirúrgicamente implantada. En ciertas implementaciones, la bomba es una bomba osmótica subcutáneamente implantada. En otras implementaciones, la bomba es una bomba de infusión. Una bomba de infusión puede usarse para infusiones intravenosas, subcutáneas, arteriales o epidurales. En implementaciones preferidas, la bomba de infusión es una bomba de infusión subcutánea. En otras implementaciones, la bomba es una bomba quirúrgicamente implantada que administra el agente de iARN al hígado.
- Otros modos de administración incluyen administración epidural, intracerebral, intracerebroventricular, nasal, intraarterial, intracárdica, infusión intraósea, intratecal e intravítrea, y pulmonar. El modo de administración puede elegirse basándose en si se desea tratamiento local o sistémico y basándose en el área que va a tratarse. La vía y sitio de administración puede elegirse para potenciar el direccionamiento.
- El método incluye administrar un agente de ARNi, por ejemplo, a dosis suficientes para disminuir los niveles de ARNm de PCSK9 durante al menos 5, más preferentemente 7, 10, 14, 21, 25, 30 ó 40 días; y opcionalmente, administrar una segunda dosis única de ARNbc, en el que la segunda dosis única se administra al menos 5, más preferentemente 7, 10, 14, 21, 25, 30 ó 40 días después de administrar la primera dosis única, inhibiendo así la expresión del gen PCSK9 en un sujeto.
- En una implementación, la dosis del agente de ARNi de la invención se administra no más de una vez cada cuatro semanas, no más de una vez cada tres semanas, no más de una vez cada dos semanas, o no más de una vez cada semana. En otra implementación, las administraciones pueden mantenerse durante uno, dos, tres o seis meses, o un año o más.
- En otra implementación, la administración puede proporcionarse cuando se alcanzan niveles de colesterol por lipoproteína de baja densidad (LDLc) o se sobrepasa un nivel mínimo predeterminado, tal como superior a 70 mg/dl, 130 mg/dl, 150 mg/dl, 200 mg/dl, 300 mg/dl o 400 mg/dl.
- En general, el agente de ARNi no activa el sistema inmunitario, por ejemplo, no aumenta los niveles de citocinas, tales como niveles de TNF-alfa o IFN-alfa. Por ejemplo, cuando se mide por un ensayo, tal como un ensayo de PBMC *in vitro*, tal como se describe en el presente documento, el aumento en los niveles de TNF-alfa o IFN-alfa es inferior al 30 %, 20 % o el 10 % de las células de control tratadas con un ARNbc de control, tal como un ARNbc que no se dirige a PCSK9.
- Por ejemplo, un sujeto puede administrarse con una cantidad terapéutica de un agente de ARNi, tal como 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg o 2.5 mg/kg de ARNbc. El agente de ARNi puede administrarse por infusión intravenosa durante un periodo de tiempo, tal como durante un periodo de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos o 25 minutos. La administración se repite, por ejemplo, regularmente, tal como cada dos semanas (es decir, cada dos semanas) durante un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses o más. Después de una pauta de tratamiento inicial, los tratamientos pueden administrarse menos frecuentemente. Por ejemplo, después de la administración cada dos semanas durante tres meses, la administración puede repetirse una vez al mes, durante seis meses o un año o más. La administración del agente de ARNi puede reducir los niveles de PCSK9, por ejemplo, en una célula, tejido, sangre, orina u otro compartimento del paciente al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 % o más.
- Antes de la administración de una dosis completa del agente de ARNi, los pacientes pueden administrarse con una dosis más pequeña, tal como una reacción de infusión > 5 %, y monitorizarse para efectos adversos, tales como una reacción alérgica, o para niveles de lípidos o tensión arterial elevados. En otro ejemplo, el paciente puede monitorizarse para efectos inmunestimulantes no deseados, tales como elevados niveles de citocinas (por ejemplo, TNF-alfa o INF-alfa).
- Es evidente un efecto del tratamiento o preventivo cuando hay una mejora estadísticamente significativa en uno o más parámetros del estado de enfermedad, o por una imposibilidad para empeorar o desarrollar síntomas que de otro modo se anticiparían. Como un ejemplo, un cambio favorable de al menos el 10 % en un parámetro medible de enfermedad, y preferentemente al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más, puede ser indicativo de tratamiento eficaz. La eficacia para un agente de ARNi dado de la invención o formulación de ese agente de ARNi también puede determinarse usando un modelo animal experimental para la enfermedad dada como se conoce en la técnica. Si se usa un modelo animal experimental, la eficacia del tratamiento se prueba cuando se observa una reducción estadísticamente significativa en un marcador o síntoma.
- En una implementación, el agente de iARN se administra a una dosis de entre aproximadamente 0.25 mg/kg y

aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg, o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas implementaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg, aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg, aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg, aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg. En una implementación, el agente de ARNi se administra a una dosis de aproximadamente 25 mg/kg.

La dosis de un agente de iARN que se administra a un sujeto puede adaptarse para equilibrar los riesgos y beneficios de una dosis particular, por ejemplo, para lograr un nivel deseado de supresión del gen PCSK9 (como se evalúa, por ejemplo, basándose en la supresión de ARNm de PCSK9, la expresión de proteínas PCSK9, o una reducción en los niveles de lípidos) o un efecto terapéutico o profiláctico deseado, mientras que al mismo tiempo se evitan efectos secundarios no deseados.

En algunas implementaciones, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. Si se desea facilitar infusiones repetidas o frecuentes, puede ser recomendable la implantación de un dispositivo de administración, por ejemplo, una bomba, prótesis endovascular semi-permanente (por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, intracisternal o intracapsular), o depósito. En algunas implementaciones, el número o cantidad de dosis posteriores depende del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen PCSK9, o el logro de un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, reducir un síntoma de hipercolesterolemia. En algunas implementaciones, el agente de iARN se administra según un programa. Por ejemplo, el agente de iARN puede administrarse una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana. En algunas implementaciones, el programa implica administraciones regularmente separadas, por ejemplo, cada hora, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, diariamente, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente. En otras realizaciones, el programa implica administraciones estrechamente separadas, seguido de un periodo de tiempo más largo durante el cual el agente no se administra. Por ejemplo, el programa puede implicar un conjunto inicial de dosis que se administran en un periodo de tiempo relativamente corto (por ejemplo, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 48 horas o aproximadamente cada 72 horas), seguido de un periodo de tiempo más largo (por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas o aproximadamente 8 semanas) durante el cual el agente de iARN no se administra. En una implementación, el agente de iARN se administra inicialmente cada hora y después se administra a un mayor intervalo (por ejemplo, diariamente, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente). En otra implementación, el agente de iARN se administra inicialmente diariamente y después se administra a un intervalo más grande (por ejemplo, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En ciertas implementaciones, el intervalo más largo aumenta con el tiempo o se determina basándose en el logro de un efecto deseado. En una implementación específica, el agente de iARN se administra una vez al día durante una primera semana, seguido de dosificación semanal empezando en el octavo día de la administración. En otra implementación específica, el agente de iARN se administra cada dos días durante una primera semana, seguido de dosificación semanal empezando en el octavo día de administración.

En una implementación, el agente de ARNi se administra dos veces por semana. En una implementación, el agente de ARNi se administra dos veces por semana a una dosis de 1 mg/kg. En otra implementación, el agente de ARNi se administra dos veces por semana a una dosis de 2 mg/kg.

En una implementación, el agente de ARNi se administra una vez cada dos semanas. En una implementación, el agente de ARNi se administra una vez cada dos semanas a una dosis de 1 mg/kg. En otra implementación, el agente de ARNi se administra una vez cada dos semanas a una dosis de 2 mg/kg.

En una implementación, el agente de ARNi se administra una vez a la semana. En una implementación, el agente de ARNi se administra una vez a la semana a una dosis de 0.5 mg/kg. En una implementación, el agente de ARNi se

administra una vez a la semana a una dosis de 1 mg/kg. En otra implementación, el agente de ARNi se administra una vez a la semana a una dosis de 2 mg/kg.

5 En algunas implementaciones, el agente de iARN se administra en una pauta de dosificación que incluye una “fase de carga” de administraciones estrechamente separadas que puede ir seguida de una “fase de mantenimiento”, en la que el agente de iARN se administra a intervalos más separados. En una implementación, la fase de carga comprende cinco administraciones diarias del agente de iARN durante la primera semana. En otra implementación, la fase de mantenimiento comprende una o dos administraciones semanales del agente de iARN. En otra implementación, la fase de mantenimiento dura durante 5 semanas. En una implementación, la fase de carga comprende la administración de una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg cinco veces a la semana. En otra implementación, la fase de mantenimiento comprende la administración de una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg una vez, dos veces o tres veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses.

10 Cualquiera de estos programas puede repetirse opcionalmente una o más iteraciones. El número de iteraciones puede depender del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen PCSK9, y/o el logro de un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, reducir los niveles de colesterol en suero o reducir un síntoma de hipercolesterolemia.

15 En otras implementaciones, la administración de un ARNip se administra en combinación con un agente terapéutico adicional. El ARNip y un agente terapéutico adicional pueden administrarse en combinación en la misma composición, por ejemplo, parenteralmente, o el agente terapéutico adicional puede administrarse como parte de una composición separada o por otro método descrito en el presente documento.

20 Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos conocidos para tratar un agente conocido para tratar trastornos de lípidos, tales como hipercolesterolemia, aterosclerosis o dislipidemia. Por ejemplo, un ARNip caracterizado en la invención puede administrarse con, por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, una estatina), un fibrato, un sequestrante de ácidos biliares, niacina, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II (por ejemplo, losartán potásico, tal como Cozaar® de Merck & Co.), un inhibidor de la acilCoA colesterol acetiltransferasa (ACAT), un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP), un modulador del colesterol, un modulador de ácidos biliares, un agonista de receptores activados por la proliferación del peroxisoma (PPAR), una terapia basada en genes, un protector vascular compuesto (por ejemplo, AGI-1067, de Atherogenics), un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, aspirina o un compuesto similar a aspirina, un inhibidor de IBAT (por ejemplo, S-8921, de Shionogi), un inhibidor de la escualeno sintasa, o un inhibidor de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-I. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa a modo de ejemplo incluyen atorvastatina (Lipitor®/Tahor/Sortis/Torvast/Cardyl de Pfizer), pravastatina (Pravachol de Bristol-Myers Squibb, Mevalotin/Sanaprav de Sankyo), simvastatina (Zocor®/Sinvacor de Merck, Denan de Boehringer Ingelheim, Lipovas de Banyu), lovastatina (Mevacor/Mevinacor de Merck, lovastatina de Bexal, Cepa; Liposcler de Schwarz Pharma), fluvastatina (Lescol®/Locol/Lochol de Novartis, Cranoc de Fujisawa, Digaril de Solvay), cerivastatina (Lipobay de Bayer/Baycol de GlaxoSmithKline), rosuvastatina (Crestor® de AstraZeneca) y pitivastatina (itavastatina/risivastatina) (Nissan Chemical, Kowa Kogyo, Sankyo y Novartis). Fibratos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, bezafibrato (por ejemplo, Befizal®/Cedur®/Bezalip® de Roche, Bezatol de Kissei), clofibrato (por ejemplo, Atromid-S® de Wyeth), fenofibrato (por ejemplo, Lipidil/Lipantil de Fournier, Tricor® de Abbott, Lipantil de Takeda, genéricos), gemfibrozilo (por ejemplo, Lopid/Lipur de Pfizer) y ciprofibrato (Modalim® de Sanofi-Synthelabo). Secuestrantes de ácidos biliares a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, colestiramina (Questran® de Bristol-Myers Squibb y Light™ de Questran), colestipol (por ejemplo, Colestid de Pharmacia) y colesevelam (WelChol™ de Genzyme/Sankyo). Terapias de niacina a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, formulaciones de liberación inmediata, tales como Nicobid de Aventis, Niacor de Upsher-Smith, Nicolar de Aventis y Perycit de Sanwakagaku. Formulaciones de liberación prolongada de niacina incluyen, por ejemplo, Niaspan de Kos Pharmaceuticals y Slo-Niacin de Upsher-Smith. Agentes antiplaquetarios a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, aspirina (por ejemplo, aspirina de Bayer), clopidogrel (Plavix de Sanofi-Synthelabo/Bristol-Myers Squibb) y ticlopidina (por ejemplo, Ticlid de Sanofi-Synthelabo y Panaldine de Daiichi). Otros compuestos similares a la aspirina útiles en combinación con un ARNbc que se dirige a PCSK9 incluyen, por ejemplo, Asacard (aspirina de liberación lenta, por Pharmacia) y Pamicogrel (Kanebo/Angelini Ricerche/CEPA). Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, ramiprilo (por ejemplo, Altace de Aventis) y enalaprilo (por ejemplo, Vasotec de Merck & Co.). Inhibidores de la acil CoA colesterol acetiltransferasa (AC AT) a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, avasimibe (Pfizer), eflucimibe (BioMerieux Pierre Fabre/Eli Lilly), CS-505 (Sankyo y Kyoto) y SMP-797 (Sumito). Inhibidores de la absorción del colesterol a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, ezetimiba (Zetia® de Merck/Schering-Plough Pharmaceutical) y Pamaqueside (Pfizer). Inhibidores de CETP a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, Torcetrapib (también llamado CP-529414, Pfizer), JTT-705 (Japan Tobacco) y CETi-I (Avant Immunotherapeutics). Inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP) a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, implitapida (Bayer), R-103757 (Janssen) y CP-346086 (Pfizer). Otros moduladores del colesterol a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, NO-1886 (Otsuka/TAP Pharmaceutical), CI-1027 (Pfizer) y WAY-135433 (Wyeth-Ayerst).

60 Moduladores de los ácidos biliares a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, HBS-107 (Hisamitsu/Banyu), Btg-511 (British Technology Group), BARI-1453 (Aventis), S-8921 (Shionogi), SD-5613 (Pfizer) y AZD-7806 (AstraZeneca).

Agonistas de receptores activados por la proliferación del peroxisoma (PPAR) a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, tesaglitazar (AZ-242) (AstraZeneca), Netoglitazone (MCC-555) (Mitsubishi/ Johnson & Johnson), GW-409544 (Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), GW-501516 (Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), LY-929 (Ligand Pharmaceuticals y Eli Lilly), LY-465608 (Ligand Pharmaceuticals y Eli Lilly), LY-518674 (Ligand Pharmaceuticals y Eli Lilly) y MK-767 (Merck y Kyorin). Terapias basadas en genes a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, AdGWEGF 121.10 (GenVec), ApoAI (UCB Pharma/Groupe Fournier), EG-004 (Trinam) (Ark Therapeutics) y transportador del casete de unión al ATP AI (ABCA1) (CV Therapeutics/Incyte, Aventis, Xenon). Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, roxifiban (también llamado DMP754, Bristol-Myers Squibb), Gantofiban (Merck KGaA/Yamanouchi) y Cromafiban (Millennium Pharmaceuticals). Inhibidores de la escualeno sintasa a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, BMS- 1884941 (Bristol-Myers Squibb), CP-210172 (Pfizer), CP-295697 (Pfizer), CP-294838 (Pfizer) y TAK-475 (Takeda). Un inhibidor de MCP-I a modo de ejemplo es, por ejemplo, RS-504393 (Roche Bioscience). El agente antiaterosclerótico BO-653 (Chugai Pharmaceuticals) y el derivado de ácido nicotínico Nyclin (Yamanouchi Pharmaceuticals) también son apropiados para ser administrados en combinación con un ARNbc caracterizado en la invención. Terapias de combinación a modo de ejemplo adecuadas para administración con un ARNbc que se dirige a PCSK9 incluyen, por ejemplo, advicor (niacina/lovastatina de Kos Pharmaceuticals), amlodipino/atorvastatina (Pfizer) y ezetimiba/simvastatina (por ejemplo, comprimidos Vytorin® 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 por Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals). Agentes para tratar hipercolesterolemia, y adecuados para administración en combinación con un ARNbc que se dirige a PCSK9, incluyen, por ejemplo, lovastatina, comprimidos de liberación prolongada Altprev® de niacina (Anrx Labs), comprimidos Caduet® de lovastatina (Pfizer), besilato de amlodipino, comprimidos Crestor® de atorvastatina cálcica (AstraZeneca), cápsulas Lescol® de rosuvastatina cálcica (Novartis), Lescol® de fluvastatina sódica (Reliant, Novartis), comprimidos Lipitor® de fluvastatina sódica (Parke-Davis), cápsulas Lofibra® de atorvastatina cálcica (Gate), comprimidos de liberación prolongada Niaspan (Kos), comprimidos Pravachol de niacina (Bristol-Myers Squibb), comprimidos TriCor® de pravastatina sódica (Abbott), comprimidos Vytorin® 10/10 de fenofibrato (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), ezetimiba, comprimidos WelChol™ de simvastatina (Sankyo), comprimidos Zetia® de clorhidrato de colesvelam (Schering), comprimidos Zetia® de ezetimiba (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) y comprimidos Zocor® de ezetimiba (Merck).

En una implementación, un agente de ARNi se administra en combinación con una combinación de ezetimiba/simvastatina (por ejemplo, Vytorin® (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)). En una implementación, el agente de ARNi se administra al paciente, y entonces el agente terapéutico adicional se administra al paciente (o viceversa). En otra implementación, el agente de ARNi y el agente terapéutico adicional se administran al mismo tiempo.

En otro aspecto, la divulgación caracteriza un método de enseñar al usuario final, por ejemplo, un cuidador o un sujeto, cómo administrar un agente de ARNi descrito en el presente documento. El método incluye, opcionalmente, proporcionar al usuario final una o más dosis del agente de ARNi, e instruir al usuario final a administrar el agente de ARNi en una pauta descrita en el presente documento, enseñando así al usuario final.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar un paciente seleccionando un paciente basándose en que el paciente está en necesidad de reducir LDL, reducir LDL sin reducir HDL, reducir ApoB, o reducir el colesterol total. El método incluye administrar al paciente un ARNip en una cantidad suficiente para reducir los niveles de LDL del paciente o niveles de ApoB, por ejemplo, sin reducir sustancialmente los niveles de HDL.

La predisposición genética desempeña una función en el desarrollo de enfermedades asociadas a genes diana, por ejemplo, hiperlipidemia. Por tanto, un paciente en necesidad de un ARNip puede identificarse tomando una historia familiar, o, por ejemplo, cribando uno o más marcadores genéticos o variantes. Ejemplos de genes que participan en la hiperlipidemia incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, receptor de LDL (LDLR), las apolipoproteínas (ApoAI, ApoB, ApoE y similares), proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), lipoproteína lipasa (LPL), lipasa hepática (LIPC), lipasa endotelial (EL), lecitina colesterolil aciltransferasa (LCAT).

Un profesional sanitario, tal como un médico, enfermera o miembro de la familia, puede tomar una historia familiar antes de recetar o administrar un agente de ARNi de la invención. Además, puede realizarse una prueba para determinar un genotipo o fenotipo. Por ejemplo, puede realizarse una prueba de ADN en una muestra del paciente, por ejemplo, una muestra de sangre, para identificar el genotipo y/o fenotipo de PCSK9 antes de administrar un ARNbc de PCSK9 al paciente. En otra realización, se realiza una prueba para identificar un genotipo y/o fenotipo relacionado, por ejemplo, un genotipo de LDLR. Ejemplos de variantes genéticas con el gen LDLR pueden encontrarse en la materia, por ejemplo, en las siguientes publicaciones que se incorporan por referencia: Costanza *et al.* (2005) *Am J Epidemiol.* 15;161(8):714-24; Yamada *et al.* (2008) *J Med Genet.* Jan;45(1):22-8, Epub 2007 Aug 31; y Boes *et al.* (2009) *Exp. Gerontol* 44: 136-160, Epub 2008 Nov 17.

VI. Kits

La presente divulgación también proporciona kits para usar cualquiera de los agentes de ARNi y/o realizar cualquiera de los métodos descritos. Tales kits incluyen uno o más agentes de iARN e instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones para inhibir la expresión de un PCSK9 en una célula poniendo en contacto la célula con el (los) agente(s) de iARN en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del PCSK9. Los kits pueden comprender opcionalmente además medios para poner en contacto la célula con el agente de iARN (por ejemplo, un dispositivo de inyección), o medios para medir la inhibición de PCSK9 (por ejemplo, medios para medir la inhibición de ARNm de PCSK9 o proteína

TTR). Tales medios para medir la inhibición de PCSK9 pueden comprender un medio para obtener una muestra de un sujeto, tal como, por ejemplo, una muestra de plasma. Los kits de la invención pueden comprender opcionalmente además medios para administrar el (los) agente(s) de iARN a un sujeto o medios para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz.

- 5 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la práctica o prueba de los ARNi y métodos, métodos adecuados y materiales se describen a continuación. En caso de conflicto, controlará la presente memoria descriptiva, que incluye definiciones. Además, los
10 materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos solo y no pretenden ser limitantes.

EJEMPLOS

Materiales y métodos

Se usaron los siguientes materiales y métodos en los ejemplos.

- 15 *Síntesis de ADNc usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad de ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat n° 4368813)*

Se añadió una mezcla maestra de 2 μ l de 10X tampón, 0.8 μ l de 25X dNTP, 2 μ l de cebadores aleatorios, 1 μ l de transcriptasa inversa, 1 μ l de inhibidor de RNasa y 3.2 μ l de H₂O por reacción en 10 μ l de ARN total. Se generó ADNc usando un ciclador térmico Bio-Rad C-1000 o S-1000 (Hercules, CA) mediante las siguientes etapas: 25 °C 10 min, 37 °C 120 min, 85 °C 5 s, 4 °C mantenimiento.

- 20 *Cultivo celular y transfecciones*

- Se cultivaron células Hep3B, HepG2 o HeLa (ATCC, Manassas, VA) a casi confluencia a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂ en medio recomendado (ATCC) complementado con 10 % de FBS y glutamina (ATCC) antes de desprenderse de la placa por tripsinización. Para los dúplex cribados en formato de 96 pocillos, la transfección se llevó a cabo añadiendo 44.75 μ l de Opti-MEM más 0.25 μ l de Lipofectamine RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. Cat n° 13778-150) a 5 μ l de cada dúplex de ARNip a un pocillo individual en una placa de 96 pocillos. A continuación, la
25 mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron cincuenta μ l de medio de crecimiento completo sin antibiótico que contenía $\sim 2 \times 10^4$ células a la mezcla de ARNip. Para los dúplex cribados en formato de 384 pocillos, se mezclaron 5 μ l de Opti-MEM más 0.1 μ l de Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA. Cat n° 13778-150) con 5 μ l de cada dúplex de ARNip por pocillo individual. A continuación, la mezcla se incubó a
30 temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido de la adición de 40 μ l de medio de crecimiento completo sin antibiótico que contenía $\sim 8 \times 10^3$ células. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación del ARN. Se realizaron experimentos de dosis única a concentración del dúplex final de 10 nM y 0.1 nM y se hicieron experimentos de dosis-respuesta usando 8 x diluciones sucesivas de 5 veces a partir de 2 nM.

Transfección de captación libre

- 35 Se combinaron cinco μ l de cada ARNip conjugado con GalNac en PBS con 3×10^4 hepatocitos de mono cinomolgo criopreservados recientemente descongelados (In Vitro Technologies-Celsis, Baltimore, MD; lote n° JQD) resuspendidos en 95 μ l de medio In Vitro Gro CP (In Vitro Technologies-Celsis, Baltimore, MD) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos o 5 μ l de ARNip y 45 μ l de medio que contenía 1.2×10^3 células para el formato de placa de 384 pocillos. La
40 mezcla se incubó durante aproximadamente 24 horas a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂. Los ARNip se probaron a múltiples concentraciones entre 500 y 0.1 nM para experimentos de dosis única y usando 8 x diluciones sucesivas de 5 veces a partir de 500 nM para los experimentos de dosis-respuesta.

Aislamiento de ARN total usando el kit de aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen, pieza n°: 610-12)

- Se recogieron células y se lisaron en 150 μ l de tampón de lisis/unión, a continuación se mezclaron durante 5 minutos a 850 rpm usando una mezcladora térmica de Eppendorf (la velocidad de mezcla fue la misma durante todo el proceso).
45 Se añadieron diez microlitros de perlas magnéticas y 80 μ l de mezcla de tampón de lisis/unión a una placa de fondo redondo y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas se capturaron usando un mecano magnético y el sobrenadante se extrajo sin alterar las perlas. Después de extraer el sobrenadante, las células lisadas se añadieron a las perlas restantes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de extraer el sobrenadante, las perlas magnéticas se lavaron 2 veces con 150 μ l de tampón de lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas se capturaron de nuevo
50 y se extrajo el sobrenadante. A continuación, las perlas se lavaron con 150 μ l de tampón de lavado B, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. A continuación, las perlas se lavaron con 150 μ l de tampón de elución, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. Las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después de secar, se añadieron 50 μ l de tampón de elución y se mezclaron durante 5 minutos a 70 °C. Las perlas se capturaron con un imán durante 5 minutos. Se extrajeron cincuenta μ l de sobrenadante y se añadieron a otra placa de 96 pocillos.

Para el formato de 384 pocillos, las células se lisaron durante un minuto mediante la adición de 50 μ l de tampón de lisis/unión. Se usaron dos μ l de perlas magnéticas por pocillo. Se tomó en alícuotas el volumen requerido de perlas, se capturó sobre un mecano magnético y se extrajo la disolución de almacenamiento de perlas. A continuación, las perlas se resuspendieron en el volumen requerido de tampón de lisis/unión (25 μ l por pocillo) y se añadieron 25 μ l de suspensión de perlas a las células lisadas. La mezcla de lisado-perla se incubó durante 10 minutos en VibraTranslator al parámetro n° 7 (Union Scientific Corp., Randallstown, MD). Posteriormente, las perlas se capturaron usando un mecano magnético, se extrajo el sobrenadante y las perlas se lavaron una vez con 90 μ l de tampón A, seguido de etapas de lavado individuales con 90 μ l de tampón B y 100 μ l de tampón de elución. Las perlas se pusieron en remojo en cada tampón de lavado durante ~1 minuto (no implicó mezcla). Después de la etapa de lavado final, las perlas se resuspendieron en 15 μ l de tampón de elución durante 5 minutos a 70 °C, seguido de la captura de perlas y la extracción del sobrenadante (hasta 8 μ l) para la síntesis de ADNc y/o almacenamiento de ARN purificado (-20 °C).

PCR en tiempo real

Se añadieron dos μ l de ADNc a una mezcla maestra que contenía 0.5 μ l de sonda TaqMan de GAPDH humana (catálogo de Applied Biosystems n° 4326317E), 0.5 μ l de sonda TaqMan de PCSK9 humana (catálogo de Applied Biosystems n° Hs03037355_m1) para células humanas o 0.5 μ l de ensayo TaqMan personalizado de GAPDH de cinomolgo (GAP F de cino 150 nM cebador-5'GCATCCTGGGCTACTACTGA (SEC ID N°: 5); GAP R de cino 150 nM cebador-5'-TGGGTGTGCTGTTGAAGTC (SEC ID N°: 6) GAP de cino 250 nM sonda-5'-5HEX-CCAGGTGGTCTCCTCC-BHQ1-Q-3' (SEC ID N°: 7)), 0.5 μ l de ensayo TaqMan personalizado de PCSK9 de cinomolgo (PCSK9 F de cino 900 nM cebador 5'-ACGTGGCTGGCATTGCA (SEC ID N°: 8); PCSK9 R de cino 900 nM cebador 5'-AAGTGGATCAGTCTCTGCCTCAA (SEC ID N°: 9); PCSK9 de cino 250 nM sonda 5'-6FAM-CATGATGCTGTCTGCCGAGCCG-BHQ1-Q-3' (SEC ID N°: 10)) para células de cinomolgo y 5 μ l de mezcla maestra de la sonda Lightcycler 480 (catálogo de Roche n° 04887301001) por pocillo en una placa de 384 pocillos (catálogo de Roche n° 04887301001). Se realizó PCR en tiempo real en un sistema de PCR en tiempo real LC480 de Roche (Roche) usando el ensayo $\Delta\Delta$ Ct(RQ). Cada dúplex se probó en dos transfecciones independientes y cada transfección se ensayó por duplicado, a menos que se indique lo contrario.

Para calcular el cambio de veces relativo, se analizaron datos en tiempo real usando el método $\Delta\Delta$ Ct y se normalizaron a los ensayos realizados con células transfectadas con AD-19 5510 nM, o células transfectadas con vector vacío. Para los ensayos de captación libre, los datos se normalizaron a células tratadas con PBS o GalNAc-1955 (mayor concentración usada para compuestos experimentales). Se calcularon CI_{50} usando un modelo de ajuste de 4 parámetros usando XLFit y se normalizaron a células transfectadas con AD-1955 durante el mismo intervalo de dosis, o a su propia dosis más baja.

Las secuencias sentido y antisentido de AD-1955 son: SENTIDO: 5'-cuuAcGcuGAGuACuucGAdTsdT-3' (SEC ID N°: 11); y ANTISENTIDO: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEC ID N°: 12).

Tabla B: Abreviaturas de monómeros de nucleótido usados en la representación de secuencias de ácidos nucleicos.

Abreviatura	Nucleótido(s)
A	Adenosina-3'-fosfato
Ab	beta-L-adenosina-3'-fosfato
Af	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Afs	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
As	adenosina-3'-fosforotioato
C	citidina-3'-fosfato
Cb	beta-L-citidina-3'-fosfato
Cf	2'-fluorocitidina-3'-fosfato
Cfs	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Cs	citidina-3'-fosforotioato
G	guanosina-3'-fosfato
Gb	beta-L-guanosina-3'-fosfato
Gbs	beta-L-guanosina-3'-fosforotioato

Abreviatura	Nucleótido(s)
Gf	2'-fluoroguanosina-3'-fosfato
Gfs	2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato
Gs	guanosina-3'-fosforotioato
T	5'-metiluridina-3'-fosfato
Tf	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosfato
Tfs	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosforotioato
Ts	5-metiluridina-3'-fosforotioato
U	uridina-3'-fosfato
Uf	2'-fluorouridina-3'-fosfato
Ufs	2'-fluorouridina-3'-fosforotioato
Us	uridina-3'-fosforotioato
N	cualquier nucleótido (G, A, C, T o U)
a	2'-O-metiladenosina-3'-fosfato
as	2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato
c	2'-O-metilcitidina-3'-fosfato
cs	2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato
g	2'-O-metilguanosina-3'-fosfato
gs	2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato
t	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato
ts	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato
u	2'-O-metiluridina-3'-fosfato
us	2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato
dT	2'-desoxitimidina
dTs	2'-desoxitimidina-3'-fosforotioato
dU	2'-desoxiuridina
s	enlace fosforotioato
L96	N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoil]-4-hidroxirolinol Hyp-(GalNAc-alquilo) ₃
(Aeo)	2'-O-metoxietiladenosina-3'-fosfato
(Aeos)	2'-O-metoxietiladenosina-3'-fosforotioato
(Geo)	2'-O-metoxietilguanosina-3'-fosfato
(Geos)	2'-O-metoxietilguanosina-3'-fosforotioato
(Teo)	2'-O-metoxietil-5-metiluridina-3'-fosfato
(Teos)	2'-O-metoxietil-5-metiluridina-3'-fosforotioato
(m5Ceo)	2'-O-metoxietil-5-metilcitidina-3'-fosfato

Abreviatura	Nucleótido(s)
(m5Ceos)	2'-O-metoxietil-5-metilcitidina-3'-fosforotioato
(A3m)	3'-O-metiladenosina-2'-fosfato
(A3mx)	3'-O-metil-xilofuranosiladenosina-2'-fosfato
(G3m)	3'-O-metilguanosina-2'-fosfato
(G3mx)	3'-O-metil-xilofuranosilguanosina-2'-fosfato
(C3m)	3'-O-metilcitidina-2'-fosfato
(C3mx)	3'-O-metil-xilofuranosilcitidina-2'-fosfato
(U3m)	3'-O-metiluridina-2'-fosfato
(U3mx)	3'-O-metilxilouridina-2'-fosfato
(Chd)	2'-O-hexadecil-citidina-3'-fosfato
(pshe)	Hidroxietilfosforotioato
(Uhd)	2'-O-hexadecil-uridina-3'-fosfato
(Tgn)	S-Isómero de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA)
(Cgn)	Ácido nucleico de citidina-glicol (GNA)
(Chd)	2'-O-hexadecil-citidina-3'-fosfato
(Ggn)	2'-O-hexadecil-citidina-3'-fosfato
(Agn)	Ácido nucleico de adenosina-glicol (GNA)
P	5'-fosfato
(m5Cam)	2'-O-(N-metilacetamida)-5-metilcitidina-3'-fosfato
(m5Cams)	2'-O-(N-metilacetamida)-5-metilcitidina-3'-fosforotioato
(Tam)	2'-O-(N-metilacetamida)timidina-3'-fosfato
(Tams)	2'-O-(N-metilacetamida)timidina-3'-fosforotioato
(Aam)	2'-O-(N-metilacetamida)adenosina-3'-fosfato
(Aams)	2'-O-(N-metilacetamida)adenosina-3'-fosforotioato
(Gam)	2'-O-(N-metilacetamida)guanosina-3'-fosfato
(Gams)	2'-O-(N-metilacetamida)guanosina-3'-fosforotioato
(Uyh)	2'-O-(1-hexil-4-metilen-1,2,3-triazolil)-uridina-3'-fosfato
(Ayh)	2'-O-(1-hexil-4-metilen-1,2,3-triazolil)-adenosina-3'-fosfato
(Gyh)	2'-O-(1-hexil-4-metilen-1,2,3-triazolil)-guanosina-3'-fosfato
(Cyh)	2'-O-(1-hexil-4-metilen-1,2,3-triazolil)-citidina-3'-fosfato

Ejemplo 1. Síntesis de oligonucleótidos conjugados con GalNAc

Se diseñaron una serie de dúplex de ARNip que abarcan la secuencia de ARNm de PCSK9, se sintetizaron y conjugaron un GalNAc trivalente en el extremo 3 de la hebra codificante usando las técnicas descritas anteriormente. Las secuencias de estos dúplex se muestran en la Tabla 1. Estas mismas secuencias también se sintetizaron con diversas modificaciones de nucleótidos y se conjugaron con un GalNAc trivalente. Las secuencias de los dúplex modificados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Secuencias sin modificar de PCSK9

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53649.1	A-110542.1	CGAGGACGGCGGAC UACGAGGA	13	A-109239.2	UCCUCGUAGUCGCCG UCCUCGUC	234	459	481
AD-53661.1	A-110544.1	ACCGCUGCGCCAA GGAUCCGU	14	A-109243.2	ACGGAUCCUUGCGCG AGCGGUGG	235	554	576
AD-53667.1	A-110545.1	GCUGCGCCAAAGGA UCCGUGGA	15	A-109245.2	UCCACGGAUCCUUGG CGCAGCGG	236	557	579
AD-53679.1	A-110547.1	CUACGUGGUGGUG CUGAAGGA	16	A-109249.2	UCCUUACGACCCACCA CGUAGGU	237	591	613
AD-53685.1	A-110548.1	CCCCCGGGGAUA CCUACCA	17	A-109251.2	UGGUGAGGUAUCCCC GGCGGGCA	238	668	690
AD-53691.1	A-110549.1	CGCCGGGGAUAC CUCACCA	18	A-109253.2	UUGGUGAGGUAUCCC CGCGGGCG	239	669	691
AD-53650.1	A-110550.1	GCCGGGAUACCU CACCAAGA	19	A-109255.2	UCUUGGUGAGGUUAC CCCCGGCG	240	671	693
AD-53656.1	A-110551.1	CGGGGAUACCCUC ACCAAGAU	20	A-109257.2	AUCUUGGUGAGGUU CCCCGGCG	241	672	694
AD-53668.1	A-110553.1	AUACCUCACCAAG AUCCUGCA	21	A-109261.2	UGCAGGAUCCUUGGUG AGGUUACC	242	678	700
AD-53674.1	A-110554.1	CACCAAGAUCCUG CAUGUCUU	22	A-109263.2	AAGACAUGCAGGAUC UUGGUGAG	243	684	706
AD-53680.1	A-110555.1	CAAGAUCCUGCAU GUUUCCA	23	A-109265.2	UGGAAGACAUGCAGG AUCUUGGU	244	687	709
AD-53692.1	A-110557.1	GUUCCCCAUGUC GACUACAU	24	A-109269.2	AUGUAGUCGACAUGG GGCAACUU	245	768	790
AD-53651.1	A-110558.1	GCCCCAUGUCGAC UACAUCCA	25	A-109271.2	UCCGAUGUAGUCGACA UGGGGGCA	246	771	793
AD-53657.1	A-110559.1	CCAUGUCGACUAC AUCGAGGA	26	A-109273.2	UCCUCGAUGUAGUCG ACAUGGGG	247	774	796
AD-53663.1	A-110560.1	UCGACUACAUCCA GGAGGACU	27	A-109275.2	AGUCCUCCUCCGAUGU AGUCGACA	248	779	801
AD-53669.1	A-110561.1	ACUACAUCCGAGGA GGACUCCU	28	A-109277.2	AGGAGUCCUCCUCCGA UGUAGUCG	249	782	804
AD-53675.1	A-110562.1	UACAUCGAGGAGG ACUCCUCU	29	A-109279.2	AGAGGAGUCCUCCUC GAUGUAGU	250	784	806
AD-53681.1	A-110563.1	UCGAGGAGGACUC CUCUGUCU	30	A-109281.2	AGACAGGAGGUCCU CCUCGAUG	251	788	810
AD-53687.1	A-110564.1	CGAGGAGGACUCC UCUGUCUU	31	A-109283.2	AAGACAGAGGAGUCC UCCUCGAU	252	789	811
AD-53693.1	A-110565.1	GUACCGGGCGGAU GAUACCA	32	A-109285.2	UGGUUUAUCAUCCGCC CGGUUACCG	253	855	877

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53652.1	A-110566.1	CCUGGUGGAGGUG UAUCUCCU	33	A-109287.2	AGGAGUAACACCUCCA CCAGGCU	254	894	916
AD-53658.1	A-110567.1	CUGGUGGAGGUGU AUCUCCUA	34	A-109289.2	UAGGAGUAACACCCUC CACCAGGC	255	895	917
AD-53664.1	A-110568.1	GGUGGAGGUGUAU CUCCUAGA	35	A-109291.2	UCUAGGAGUAACACC UCCACCAG	256	897	919
AD-53670.1	A-110569.1	UGGAGGUGUAUCU CCUAGACA	36	A-109293.2	UGUCUAGGAGUAACA CCUCCACC	257	899	921
AD-53676.1	A-110570.1	AGGUGUAUCUCCU AGACACCA	37	A-109295.2	UGGUGUCUAGGAGAU ACACCUCC	258	902	924
AD-53682.1	A-110571.1	GUAUCUCCUAGAC ACCAGCAU	38	A-109297.2	AUGCUGGUGUCUAGG AGUAUAC	259	906	928
AD-53688.1	A-110572.1	UAUCUCCUAGACA CCAGCAUA	39	A-109299.2	UAUGCUGGUGUCUAG GAGUAACA	260	907	929
AD-53694.1	A-110573.1	UCUCCUAGACACC AGCAUACA	40	A-109301.2	UGUAUCUGGUGUCU AGGAGUA	261	909	931
AD-53653.1	A-110574.1	UCCUAGACACCAG CAUACAGA	41	A-109303.2	UCUGUAUGCUGGUGU CUAGGAGA	262	911	933
AD-53659.1	A-110575.1	AGACACCAGCAUA CAGAGUGA	42	A-109305.2	UCACUCUGUAUGCUG GUGUCUAG	263	915	937
AD-53665.1	A-110576.1	CACCAGCAUACAG AGUGACCA	43	A-109307.2	UGGUCACUCUGUAUG CUGGUGUC	264	918	940
AD-53671.1	A-110577.1	UACAGAGUACCCA CCGGGAAA	44	A-109309.2	UUUCCCGGUGGUCAC UCUGUAUG	265	926	948
AD-53677.1	A-110578.1	ACAGAGUACCCAC CGGGAAU	45	A-109311.2	AUUUCCCGGUGGUGA CUCUGUAU	266	927	949
AD-53683.1	A-110579.1	GAGUACCAACCCG GAAUJCGA	46	A-109313.2	UCGAUUUCCCGGUGG UCACUCUG	267	930	952
AD-53689.1	A-110580.1	GGAAUUCGAGGGC AGGUCAU	47	A-109315.2	AUGACCCUGCCCUCCG AUUUUCCCG	268	942	964
AD-53695.1	A-110581.1	AAUCGAGGGCAGG GUCAUGGU	48	A-109317.2	ACCAUGACCCUGCCCC UCGAUUUC	269	945	967
AD-53654.1	A-110582.1	GCAGGUCUAUGGU CACCAGACU	49	A-109319.2	AGUCGGUGACCAUGA CCUCUGCC	270	953	975
AD-53660.1	A-110583.1	CAGGUCUAUGGUC ACCGACUJ	50	A-109321.2	AAGUCGGUGACCAUG ACCCUGCC	271	954	976
AD-53666.1	A-110584.1	GGUCAUGGUCACC GACUUCGA	51	A-109323.2	UCGAAGUCGGUGACC AUGACCCU	272	957	979
AD-53672.1	A-110585.1	UCAUGGUCACCCGA CUUCGAGA	52	A-109325.2	UCUCGAAGUCGGUGA CCAUGACC	273	959	981
AD-53678.1	A-110586.1	AGGACGGGACCCG CUUCCACA	53	A-109327.2	UGUGAAAGCGGGUCC CGUCCUCC	274	992	1014

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53684.1	A-110587.1	CGGGACCCGCUUC CACAGACA	54	A-109329.2	UGUCUGUGGAAGCGG GUCCCGUC	275	996	1018
AD-53690.1	A-110588.1	UCCACAGACAGGC CAGCAAGU	55	A-109331.2	ACUUGCUGGCCUGUC UGUGGAAG	276	1007	1029
AD-53696.1	A-110589.1	CCUGCCGUGUCUC AACUGCCA	56	A-109333.2	UGGCAGUUGAGCAGC CGCAGGCU	277	1107	1129
AD-53702.1	A-110590.1	CUGCGGUGCUCA ACUGCCAA	57	A-109335.2	UUGCAGUUGAGCAGC GCGCAGGC	278	1108	1130
AD-53708.1	A-110591.1	CGUGCUCACUCG CAAGGGAA	58	A-109337.2	UUCCCUUGGCAGUUG AGCACGCG	279	1113	1135
AD-53714.1	A-110592.1	CACCCUCAUAGGC CUGGAGUU	59	A-109339.2	AACUCCAGGCCUUAUG AGGGUGCC	280	1149	1171
AD-53720.1	A-110593.1	ACCCUCAUAGGCC UGGAGUUU	60	A-109341.2	AAACUCCAGGCCUUAU GAGGGUGC	281	1150	1172
AD-53726.1	A-110594.1	CCCUCAUAGGCCU GGAGUUUA	61	A-109343.2	UAAACUCCAGGCCUUAU GAGGGUG	282	1151	1173
AD-53732.1	A-110595.1	CCUCAUAGGCCUG GAGUUUAU	62	A-109345.2	AUAAACUCCAGGCCUUA UGAGGGU	283	1152	1174
AD-53738.1	A-110596.1	CUCAUAGGCCUGG AGUUUAU	63	A-109347.2	AUAAACUCCAGGCCU AUGAGGG	284	1153	1175
AD-53697.1	A-110597.1	UAGGCCUGGAGUU UAUCCGGA	64	A-109349.2	UCCGAAUAAACUCCAG GCCUAUG	285	1157	1179
AD-53703.1	A-110598.1	AGGCCUGGAGUUU AUJCGGAA	65	A-109351.2	UUCCGAAUAAACUCCA GGCCUUAU	286	1158	1180
AD-53709.1	A-110599.1	GGCCUGGAGUUUA UJCGGAAA	66	A-109353.2	UUUCCGAAUAAACUCC AGGCCUUA	287	1159	1181
AD-53715.1	A-110600.1	GCCUGGAGUUUAU UCGGAAA	67	A-109355.2	UUUCCGAAUAAACUCC CAGGCCU	288	1160	1182
AD-53721.1	A-110601.1	GGUUUUUUUUCGG AAAAGCCA	68	A-109357.2	UGCUUUUUCCGAAUA AACUCCAG	289	1164	1186
AD-53727.1	A-110602.1	GUUUUUUCGGAAA AGCCAGCU	69	A-109359.2	AGCUGGCUUUUCCCGA AUAAACUC	290	1167	1189
AD-53733.1	A-110603.1	GGCUGGGGUCG UGCUGUCA	70	A-109361.2	UGACCAGCACGACCC CAGCCUCC	291	1277	1299
AD-53739.1	A-110604.1	GGUCACCGCUGCC GGCAACUU	71	A-109363.2	AAGUUCCCGCAGCG GUGACCAG	292	1293	1315
AD-53698.1	A-110605.1	GGGACGAUGCCUG CCUCUACU	72	A-109365.2	AGUAGAGGCAGGCAU CGUCCCGG	293	1316	1338
AD-53704.1	A-110606.1	CAACUUUGCCCGC UGUGUGGA	73	A-109367.2	UCCACACAGCCGCCA AAGUUGGU	294	1419	1441
AD-53710.1	A-110607.1	UUGCCGCUGUGU GGACCUCU	74	A-109369.2	AGAGUCCACACAGC GGCCAAAG	295	1424	1446

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53716.1	A-110608.1	UGGCCGCGUGUGUG GACCUCUU	75	A-109371.2	AAGAGGUCCACACAG CGGCCAAA	296	1425	1447
AD-53722.1	A-110609.1	GGCCGCGUGUGGG ACCUCUU	76	A-109373.2	AAAGAGGUCCACACAG CGGCCAAA	297	1426	1448
AD-53728.1	A-110610.1	UGUGUGGACCCUCU UUGCCCA	77	A-109375.2	UGGGCAAAGAGGUC CACACAGC	298	1432	1454
AD-53734.1	A-110611.1	GGGAGGACAUCAU UGUGCCU	78	A-109377.2	AGCACCAUUGAUGU CCUCCCCU	299	1454	1476
AD-53740.1	A-110612.1	ACUGCAGCACCCUG CUUUGUGU	79	A-109379.2	ACACAAAAGCAGGUGC UGCAGUCG	300	1481	1503
AD-53699.1	A-110613.1	GCAUUGCAGCCAU GAUGCUGU	80	A-109381.2	ACAGCAUCUUGGCUG CAAUGCCA	301	1541	1563
AD-53705.1	A-110614.1	GUUGAGGACAGAGA CUGAUCCA	81	A-109383.2	UGGAUCAGUCUCUGC CUCAACUC	302	1590	1612
AD-53711.1	A-110615.1	UGAGGCAGAGACU GAUCCACU	82	A-109385.2	AGUGGAUCAGUCUCU GCCUCAAC	303	1592	1614
AD-53717.1	A-110616.1	GAGGCAGAGACUG AUCCACUU	83	A-109387.2	AAGUGGAUCAGUCUC UGCCUCA	304	1593	1615
AD-53723.1	A-110617.1	GGCAGAGACUGAU CCACUUCU	84	A-109389.2	AGAAGUGGAUCAGUC UCUGCCUC	305	1595	1617
AD-53729.1	A-110618.1	CAGAGACUGAUCC ACUUCUCU	85	A-109391.2	AGAGAUGUGGAUCAG UCUCUGCC	306	1597	1619
AD-53735.1	A-110619.1	ACUGAUCCACUUC UCUGCCAA	86	A-109393.2	UUGGCAGAGAAGUGG AUCAGUCU	307	1602	1624
AD-53741.1	A-110620.1	AUCCACUUCUCUG CCAAAGAU	87	A-109395.2	AUCUUUGGCAGAGAA GUGGAUCA	308	1606	1628
AD-53700.1	A-110621.1	GGCCUGGUUCCCU GAGGACCA	88	A-109397.2	UGGUCCUCAGGGAAC CAGGCCUC	309	1638	1660
AD-53706.1	A-110622.1	GGUACUGACCCCC AACCUGGU	89	A-109399.2	ACCAGGUUGGGGUGC AGUACCCG	310	1662	1684
AD-53712.1	A-110623.1	GUUGGCAGCUGUU UUGCAGGA	90	A-109401.2	UCCUGCAAAACAGCU GCCAACCU	311	1715	1737
AD-53718.1	A-110624.1	UGGCAGCUGUUUU GCAGGACU	91	A-109403.2	AGUCCUGCAAAACAGC UGCCAAC	312	1717	1739
AD-53724.1	A-110625.1	GCAGCUGUUUUGC AGGACUGU	92	A-109405.2	ACAGUCCUGAAAACA GCUGCCA	313	1719	1741
AD-53730.1	A-110626.1	UCUGCCGGGCCCA CAAGCUCU	93	A-109407.2	AAGCGUUGUGGGCCC GGCAGACC	314	1883	1905
AD-53736.1	A-110627.1	CUGCCGGGCCCCAC AACGCUUU	94	A-109409.2	AAAGCGUUGUGGGCC CGGCAGAC	315	1884	1906
AD-53742.1	A-110628.1	GCCACAACGCUCU UUGGGGGU	95	A-109411.2	ACCCCAAAAGCGUU GUGGGCCC	316	1891	1913

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53701.1	A-110629.1	CGCUUUUGGGGGU GAGGGUGU	96	A-109413.2	ACACCCUCACCCCAA AAGCGUJ	317	1899	1921
AD-53707.1	A-110630.1	CUUUUGGGGGUGA GGGUGUCU	97	A-109415.2	AGACACCCUCACCCCC AAAAGC	318	1901	1923
AD-53713.1	A-110631.1	UUUUGGGGGUGAG GGUGUCJA	98	A-109417.2	UAGACACCCUCACCC CAAAAGC	319	1902	1924
AD-53719.1	A-110632.1	GGGGUGAGGGUG UCUACGCCA	99	A-109419.2	UGCGUAGACACCCU CACCCCA	320	1907	1929
AD-53725.1	A-110633.1	GGGUGAGGGUGUC UACGCCAU	100	A-109421.2	AUGCGUAGACACCC UCACCCCC	321	1908	1930
AD-53731.1	A-110634.1	GGUGAGGGUGUCU ACGCCAUU	101	A-109423.2	AAUGCGUAGACACCC CUCACCC	322	1909	1931
AD-53737.1	A-110635.1	AGGGUGUCUACGC CAUJGCCA	102	A-109425.2	UGGCAUJGGCGUAGA CACCCUCA	323	1913	1935
AD-53743.1	A-110636.1	GUGUCUACGCCAU UGCCAGGU	103	A-109427.2	ACCUGGCAUJGGCGU AGACACCC	324	1916	1938
AD-53749.1	A-110637.1	UGCAGGUCACACA CAGCUCCA	104	A-109429.2	UGGAGCUGJUGUGGAC GCUGCAGU	325	1960	1982
AD-53755.1	A-110638.1	GCAUGGGACCCCG UGUCCACU	105	A-109431.2	AGUGACACGGGUCC CCAUGCUG	326	1994	2016
AD-53761.1	A-110639.1	CCCACAAGCCGCC UGUGCUGA	106	A-109433.2	UCAGCACAGGGCGGU JUGGGUG	327	2078	2100
AD-53767.1	A-110640.1	GAGGCCACGAGGU CAGCCCAA	107	A-109435.2	UUGGCUGACCCUCGU GGCCUCAG	328	2097	2119
AD-53773.1	A-110641.1	CACGAGGUCAGCC CAACCAGU	108	A-109437.2	ACUGGUJGGCGUGAC CUCGUGGC	329	2102	2124
AD-53779.1	A-110642.1	GGGAGGCCAGGCAU CCACGGCUJ	109	A-109439.2	AAGCGUGGAUGCCUGG CCUCCCUJ	330	2135	2157
AD-53785.1	A-110643.1	AUCCACGCUUCCU GCUGCCAU	110	A-109441.2	AUGCAGCAGGAAGC GUGGAUGC	331	2146	2168
AD-53744.1	A-110644.1	GGAUUGCAAAGUC AAGGAGCA	111	A-109443.2	UGCUCCUUGACUUUG CAUJCCAG	332	2178	2200
AD-53750.1	A-110645.1	AAUCCGGCCCCCU CAGGAGCA	112	A-109445.2	UGCUCUJGAGGGGCC GGGAUJCC	333	2202	2224
AD-53762.1	A-110647.1	GCUJGGGCUJGAGC JUJUAUUU	113	A-109449.2	AUUUUAAAGCUCAGCC CCAGCCC	334	2479	2501
AD-53768.1	A-110648.1	GGAGGUGCCAGGA AGCUCCCU	114	A-109451.2	AGGGAGCUUCCUJGCG ACCUCCAC	335	2648	2670
AD-53774.1	A-110649.1	ACUJUGGGGCAUJ UCACCAUJ	115	A-109453.2	AAUGGUGAAUJGCCC CACAGUGA	336	2674	2696
AD-53780.1	A-110650.1	CCACCAAGGAGGC AGGAUJCU	116	A-109455.2	AGAAUCCUJGCCUCCU JUGGUGGAG	337	2811	2833

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53786.1	A-110651.1	CACCAAGGAGGCA GGAUUCUJ	117	A-109457.2	AAGAAUCCUGCCUCC UUGGUGGA	338	2812	2834
AD-53804.1	A-110701.1	ACCAAGGAGGCGAG GAUUCUUU	118	A-109557.2	AAAGAAUCCUGCCUCC UUGGUGG	339	2813	2835
AD-53810.1	A-110702.1	GGAGGCAGGAUUC UJCCCAUU	119	A-109559.2	AAUGGGAAGAAUCCU GCCUCCUU	340	2818	2840
AD-53816.1	A-110703.1	GAGGCAGGAUUCU UCCCAUGA	120	A-109561.2	UCAUGGGAAGAAUCC UGCCUCCU	341	2819	2841
AD-53745.1	A-110652.1	UGAUGGCCUUCAU CUCACGCU	121	A-109459.2	AGCUGGAGAUAGGG CCAUCAGC	342	2904	2926
AD-53822.1	A-110704.1	CUUUCUGGAUGGC AUCUAGCA	122	A-109563.2	UGCUGAUAGCCUCC AGAAAAGC	343	2971	2993
AD-53751.1	A-110653.1	UUUCUGGAGGCA UCUAGCCA	123	A-109461.2	UGGCUJAGAUCCUCC CAGAAAAG	344	2972	2994
AD-53827.1	A-110705.1	UUCUGGAUGGCAU CUAGCCAA	124	A-109565.2	UUGGCUJAGAUCCU CCAGAAAAG	345	2973	2995
AD-53757.1	A-110654.1	UCUGGAUGGCAUC UAGCCAGA	125	A-109463.2	UCUGGCUJAGAUCCU UCCAGAAA	346	2974	2996
AD-53833.1	A-110706.1	CUGGAUGGCAUCU AGCCAGAA	126	A-109567.2	UUCUGGCUJAGUCC AUCAGAAA	347	2975	2997
AD-53793.1	A-110707.1	CUUUCUCUCUCUC UAUGCCAA	127	A-109569.2	UUGGCAUAGAGCAGA GUAAGGGU	348	3053	3075
AD-53799.1	A-110708.1	UUUACUCUCUCUC AUGCCAGA	128	A-109571.2	UCUGGCAUAGAGCAG AGUAAAGG	349	3054	3076
AD-53763.1	A-110655.1	GCUCUAGCCAGG CUGUGCUA	129	A-109465.2	UAGCACAGCCUGGCA UAGAGCAG	350	3062	3084
AD-53769.1	A-110656.1	CUCAGCCAAACCCG CUCCACUA	130	A-109467.2	UAGUGGAGCCGGUUG GCUGAGAC	351	3158	3180
AD-53805.1	A-110709.1	UCAGCCAAACCCGC UCCACUAA	131	A-109573.2	UUAGUGGAGCCGGUU GGCUGAGA	352	3159	3181
AD-53811.1	A-110710.1	CCUGCCAAAGCUCA CACAGCAA	132	A-109575.2	UUGCUGUGUGAGCUU GGCAGGCA	353	3245	3267
AD-53781.1	A-110658.1	GCCAAAGCUCACAC AGCAGGAA	133	A-109471.2	UUCCUGCUGUGAG CUUGGCAG	354	3248	3270
AD-53817.1	A-110711.1	CCAAGCUCACACA GCAGGAAA	134	A-109577.2	UUUCCUGCUGUGAGA GCUUGGCA	355	3249	3271
AD-53787.1	A-110659.1	CAAGCUCACACAG CAGGAACU	135	A-109473.2	AGUCCUGCUGUGUG AGCUUGCC	356	3250	3272
AD-53823.1	A-110712.1	AAGCUCACACAGC AGGAACUU	136	A-109579.2	AAGUCCUGCUGUGU GAGCUUGG	357	3251	3273
AD-53746.1	A-110660.1	CUGAAGCCAAAGCC UCUUCUUA	137	A-109475.2	UAAGAAGAGCCUUGG CUUCAGAG	358	3298	3320

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53828.1	A-110713.1	UGAAGCCAAAGCCU CUUCUJAA	138	A-109581.2	UUAGAAGAGGCUUG GCUUCAGA	359	3299	3321
AD-53752.1	A-110661.1	GAAGCCAAGCCUC UUCUJACU	139	A-109477.2	AGUAAGAAGAGGCUU GGCUUCAG	360	3300	3322
AD-53758.1	A-110662.1	AAGCCAAGCCUCU UCUJACUJ	140	A-109479.2	AAGUAAGAAGAGGCU UGGCUUCA	361	3301	3323
AD-53834.1	A-110714.1	AGUGAGGCUGGGA AGGGGAAA	141	A-109583.2	UUUCCCCUCCCCAGC CUCACUGU	362	3355	3377
AD-53764.1	A-110663.1	GUGAGGCUGGGAA GGGGAACA	142	A-109481.2	UGUCCCCUCCCCAG CCUCACUG	363	3356	3378
AD-53770.1	A-110664.1	GGCUGGGAAGGGG AACACAGA	143	A-109483.2	UCUGUUCCCCUUC CCAGCCUC	364	3360	3382
AD-53776.1	A-110665.1	GAAGGGAACACAGA GACCAGGA	144	A-109485.2	UCCUGUCUGUGUUC CCUUUCCC	365	3366	3388
AD-53782.1	A-110666.1	AAGGGAACACAG ACCAGGAA	145	A-109487.2	UUCCUGUCUGUGUU CCCCUUC	366	3367	3389
AD-53794.1	A-110715.1	AGGGAACACAGA CCAGGAAA	146	A-109585.2	UUUCCUGUCUGUGU UCCCCUUC	367	3368	3390
AD-53788.1	A-110667.1	GGGAACACAGACC AGGAAGCU	147	A-109489.2	AGCUUCCUGGUCUGU GUUCCCCU	368	3370	3392
AD-53747.1	A-110668.1	ACUGUCCUCCUU GAGCACCA	148	A-109491.2	UGGUGUCUAAAGGAGG GACAGUUG	369	3509	3531
AD-53753.1	A-110669.1	CCAGCCCCACCCA AGCAAGCA	149	A-109493.2	UGCUUGCUUGGGUGG GGCUGGUG	370	3527	3549
AD-53759.1	A-110670.1	CCCCACCAAGCA AGCAGACA	150	A-109495.2	UGUCUGCUUGCUUGG GUGGGGCU	371	3531	3553
AD-53765.1	A-110671.1	CCCACCAAGCAA GCAGACAU	151	A-109497.2	AUGUCUGCUUGCUUG GGUGGGGC	372	3532	3554
AD-53771.1	A-110672.1	CCACCAAGCAAG CAGACAUU	152	A-109499.2	AAUGUCUGCUUGCUU GGGUGGGG	373	3533	3555
AD-53777.1	A-110673.1	CACCAAGCAAGC AGACAUJU	153	A-109501.2	AAAUGUCUGCUUGCU UGGGUGGG	374	3534	3556
AD-53783.1	A-110674.1	ACCAAGCAAGCA GACAUUUA	154	A-109503.2	UAAAUGUCUGCUUGC UUGGGUGG	375	3535	3557
AD-53789.1	A-110675.1	CCCAAGCAAGCAG ACAUUUAU	155	A-109505.2	AUAAAUGUCUGCUUG CUJGGGUG	376	3536	3558
AD-53800.1	A-110716.1	CCAAGCAAGCAGA CAUUUAUU	156	A-109587.2	AAUAAAUGUCUGCUU GCUUGGGU	377	3537	3559
AD-53748.1	A-110676.1	CAAGCAAGCAGAC AUUUAUCU	157	A-109507.2	AGAUAUUAUGUCUGCU UGCUUGGG	378	3538	3560
AD-53754.1	A-110677.1	AAGCAAGCAGACAA UUUAUCUU	158	A-109509.2	AAGAUAAAUGUCUGCU UGCUUGGG	379	3539	3561

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53760.1	A-110678.1	AGCAAGCAGACAU UUUUCUUU	159	A-109511.2	AAAGAUAUUUGUCUGC UUUCUUU	380	3540	3562
AD-53806.1	A-110717.1	CAAGCAGACAUUU AUCUUUUU	160	A-109589.2	AAAAAGAUAAAUGUCU GCUUGCU	381	3542	3564
AD-56975.1	A-116394.4		160	A-109589.5		381		
AD-56976.1	A-116407.1		160	A-109589.11		381		
AD-56977.1	A-116406.2		160	A-109589.11		381		
AD-56978.1	A-116418.1		160	A-109589.18		381		
AD-56979.1	A-116393.1		160	A-109589.6		381		
AD-56980.1	A-116408.1		160	A-109589.12		381		
AD-56981.1	A-116419.1		160	A-109589.19		381		
AD-56982.1	A-116426.1	Misma	160	A-109589.19	Misma	381	Misma	Misma
AD-56983.1	A-116400.1		160	A-109589.7		381		
AD-56984.1	A-116409.1		160	A-109589.13		381		
AD-56985.1	A-116420.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.1	A-116428.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.2	A-116428.2		160	A-109589.17		381		
AD-56987.1	A-116410.1		160	A-109589.14		381		
AD-56988.1	A-116421.1		160	A-109589.21		381		
AD-56989.1	A-116430.1		160	A-109589.21		381		
AD-56990.1	A-116432.1		160	A-109589.9		381		
AD-56991.1	A-116415.1	Misma	160	A-109589.15	Misma	381	Misma	Misma
AD-56992.1	A-116434.1		160	A-109589.15		381		
AD-56993.1	A-116416.1		160	A-109589.16		381		
AD-56994.1	A-116436.1		160	A-109589.22		381		
AD-56995.1	A-116417.1		160	A-109589.17		381		
AD-56996.1	A-116438.1		160	A-109589.17		381		
AD-56997.1	A-116450.1		160	A-109589.17		381		
AD-56998.1	A-116471.1		160	A-109589.17		381		
AD-56999.1	A-116479.2		160	A-109589.17		381		
AD-57000.1	A-116492.3		160	A-109589.17		381		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-57001.1	A-116440.1		160	A-109589.17		381		
AD-57002.1	A-116452.1		160	A-109589.17		381		
AD-57003.1	A-116460.1		160	A-109589.17		381		
AD-57004.1	A-116473.1		160	A-109589.17		381		
AD-57005.1	A-116486.1		160	A-109589.17		381		
AD-57006.1	A-116494.3		160	A-109589.17		381		
AD-57007.1	A-116442.1		160	A-109589.17		381		
AD-57008.1	A-116453.1		160	A-109589.17		381		
AD-57009.1	A-116462.1		160	A-109589.17		381		
AD-57010.1	A-116475.1		160	A-109589.17		381		
AD-57011.1	A-116488.1		160	A-109589.17		381		
AD-57012.1	A-116498.1		160	A-109589.17		381		
AD-57013.1	A-116444.1		160	A-109589.17		381		
AD-57014.1	A-116454.1		160	A-109589.17		381		
AD-57015.1	A-116464.1		160	A-109589.17		381		
AD-57016.1	A-116477.1		160	A-109589.17		381		
AD-57017.1	A-116490.1		160	A-109589.17		381		
AD-57018.1	A-116500.1		160	A-109589.17		381		
AD-57019.1	A-116446.1		160	A-109589.17		381		
AD-57020.1	A-116455.1		160	A-109589.23		381		
AD-57021.1	A-116481.1		160	A-109589.23		381		
AD-57022.1	A-116448.1		160	A-109589.23		381		
AD-57023.1	A-116467.1		160	A-109589.23		381		
AD-57024.1	A-116483.1		160	A-109589.23		381		
AD-57025.1	A-116449.1		160	A-109589.23		381		
AD-57026.1	A-116457.1		160	A-109589.23		381		
AD-57027.1	A-116469.1	160	A-109589.23	381				
AD-53812.1	A-110718.1	AAGCAGACAUUUA UCUUUUUGA	161	A-109591.2	UCAAAGAUAAAUGUC UGCUUUGC	382	3543	3565

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-53818.1	A-110719.1	AGCAGACAUUUUUAU CUUUUGGA	162	A-109593.2	UCCAAAAGAUAAAUGU CUGCUUG	383	3544	3566
AD-53766.1	A-110679.1	GCAGACAUUUUAUC UUUUUGGU	163	A-109513.2	ACCCAAAAGAUAAAUG UCUGCUU	384	3545	3567
AD-53772.1	A-110680.1	AGACAUUUUAUCUU UUGGGUCU	164	A-109515.2	AGACCCAAAAGAUAAA UGUCUGC	385	3547	3569
AD-53824.1	A-110720.1	GACAUUUUAUCUUU UGGGUCUU	165	A-109595.2	AAGACCCAAAAGAUAA AUGUCUG	386	3548	3570
AD-53778.1	A-110681.1	ACAUUUUAUCUUU GGGUCUGU	166	A-109517.2	ACAGACCCAAAAGAU AAUGUCU	387	3549	3571
AD-53784.1	A-110682.1	UUUAUCUUUUUGGG UCUGUCUU	167	A-109519.2	AGGACAGACCCAAAAG AUAAUUG	388	3552	3574
AD-53829.1	A-110721.1	UUUAUCUUUUUGGU CUGUCUUU	168	A-109597.2	AAGGACAGACCCAAA GAUAAU	389	3553	3575
AD-53790.1	A-110683.1	UAUUUUUGGGUCU UGUCUCUU	169	A-109521.2	AGAGGACAGACCCAAA AGAUAAA	390	3554	3576
AD-53835.1	A-110722.1	AUCUUUUUGGGUCU GUCCUCUU	170	A-109599.2	AAGAGGACAGACCCAA AAGAUAA	391	3555	3577
AD-53796.1	A-110684.1	UCUUUUUGGGUCUG UCCUCUCU	171	A-109523.2	AGAGAGGACAGACCC AAAAGAU	392	3556	3578
AD-53802.1	A-110685.1	UUUUGGGUCUGUC CUCUCUGU	172	A-109525.2	ACAGAGGACAGACAG CCAAAAGA	393	3558	3580
AD-53808.1	A-110686.1	UUUGGGUCUGUCC UCUCUGUU	173	A-109527.2	AACAGAGGACAGACAG CCAAAAG	394	3559	3581
AD-53795.1	A-110723.1	UUGGGUCUGUCCU CUCUGUUU	174	A-109601.2	AAACAGAGGACAGAGA CCAAAA	395	3560	3582
AD-53801.1	A-110724.1	UGGGUCUGUCCUC UCUGUUGA	175	A-109603.2	UCAACAGAGAGGACA GACCCAAA	396	3561	3583
AD-53807.1	A-110725.1	GGGUCUGUCCUCU CUGUUGCA	176	A-109605.2	UGCAACAGAGAGGAC AGACCCAA	397	3562	3584
AD-53814.1	A-110687.1	GGUCUGUCCUCUC UGUUGCCU	177	A-109529.2	AGGCAACAGAGAGGA CAGACCCA	398	3563	3585
AD-53820.1	A-110688.1	GUCUGUCCUCUCU GUUGCCUU	178	A-109531.2	AAGCAACAGAGAGGG ACAGACCC	399	3564	3586
AD-53825.1	A-110689.1	UCUGUCCUCUCUG UUGCCUUU	179	A-109533.2	AAAGCAACAGAGAGAG GACAGACC	400	3565	3587
AD-53831.1	A-110690.1	CUGUCCUCUCUGU UGCCUUUU	180	A-109535.2	AAAAGCAACAGAGAGAG GACAGAC	401	3566	3588
AD-53791.1	A-110691.1	UGUCCUCUCUGUU GCCUUUUU	181	A-109537.2	AAAAAGCAACAGAGAGA GGACAGA	402	3567	3589
AD-53797.1	A-110692.1	GUCCUCUCUGUUG CCUUUUUA	182	A-109539.2	UAAAAAGCAACAGAGAG AGGACAG	403	3568	3590

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-48400.1	A-98247.2	UUUUCUAGACCUG UUUUGCUU	183	A-93455.4	AAGCAAAACAGGUCUA GAAAAGU	404	3597	3619
AD-53830.1	A-110872.1			A-110873.1				
AD-53803.1	A-110693.1	UUUCUAGACCUGU UUUGCUUU	184	A-109541.2	AAAGCAAAACAGGUCU AGAAAAG	405	3598	3620
AD-53809.1	A-110694.1	UUCUAGACCUGUU UUGCUIUU	185	A-109543.2	AAAAGCAAAACAGGUC UAGAAAA	406	3599	3621
AD-53813.1	A-110726.1	UCUAGACCUGUUU UGCUUUUU	186	A-109607.2	AAAAAGCAAAACAGGU CUAGAAA	407	3600	3622
AD-53815.1	A-110695.1	CUAGACCUGUUUU GCUUUUUGU	187	A-109545.2	ACAAAAGCAAAACAGG UCUAGAA	408	3601	3623
AD-56610.1	A-115523.2	Misma	187	A-115525.1	Misma	408	Misma	Misma
AD-56611.1	A-115533.2		187	A-115534.1		408		
AD-56612.1	A-115536.2		187	A-115540.3		408		
AD-56613.1	A-115538.3		187	A-115541.5		408		
AD-56614.1	A-110695.9		187	A-115548.1		408		
AD-56615.1	A-110695.5		187	A-115519.1		408		
AD-56616.1	A-115523.3		187	A-115526.1		408		
AD-56617.1	A-115535.1		187	A-109545.7		408		
AD-56618.1	A-115537.2		187	A-115540.4		408		
AD-56619.1	A-115539.3		187	A-115541.6		408		
AD-56620.1	A-115542.2		187	A-115548.2		408		
AD-56621.1	A-115520.1		187	A-115519.2		408		
AD-56622.1	A-115527.1		187	A-115526.2		408		
AD-56623.1	A-115536.1		187	A-109545.8		408		
AD-56624.1	A-115538.2		187	A-115540.5		408		
AD-56625.1	A-115542.1		187	A-109545.12		408		
AD-56626.1	A-115543.2	187	A-115548.3	408				
AD-56627.1	A-115521.1	187	A-115519.3	408				
AD-56628.1	A-115527.2	187	A-115528.1	408				
AD-56629.1	A-115537.1	187	A-109545.9	408				
AD-56630.1	A-115539.2	187	A-115540.6	408				
AD-56631.1	A-115543.1	187	A-109545.13	408				

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3			
AD-56632.1	A-115544.2	Misma	187	A-115548.4	Misma	408	Misma	Misma			
AD-56633.1	A-115520.2		187	A-109545.6		408					
AD-56634.1	A-115529.1		187	A-115530.1		408					
AD-56635.1	A-115538.1		187	A-109545.10		408					
AD-56636.1	A-110695.8		187	A-115541.1		408					
AD-56637.1	A-115544.1		187	A-109545.14		408					
AD-56638.1	A-115545.2		187	A-115548.5		408					
AD-56639.1	A-115520.3		187	A-115522.1		408					
AD-56640.1	A-115529.2		187	A-115531.1		408					
AD-56641.1	A-115539.1		187	A-109545.11		408					
AD-56642.1	A-115535.3		187	A-115541.2		408					
AD-56643.1	A-115545.1		187	A-109545.15		408					
AD-56644.1	A-115546.2		187	A-115548.6		408					
AD-56645.1	A-110695.6		187	A-115522.2		408					
AD-56646.1	A-115529.3		187	A-115532.1		408					
AD-56647.1	A-110695.7		187	A-115540.1		408					
AD-56648.1	A-115536.3		187	A-115541.3		408					
AD-56649.1	A-115546.1		187	A-109545.16		408					
AD-56650.1	A-115547.2		Misma	187		A-115548.7			Misma	408	Misma
AD-56651.1	A-115523.1			187		A-115524.1				408	
AD-56652.1	A-115533.1	187		A-115532.2	408						
AD-56653.1	A-115535.2	187		A-115540.2	408						
AD-56654.1	A-115537.3	187		A-115541.4	408						
AD-56655.1	A-115547.1	187		A-109545.17	408						
AD-56656.1	A-110695.10	187		A-115549.1	408						
AD-56657.1	A-115550.1	187		A-115551.1	408						
AD-56658.1	A-115564.1	187		A-115565.1	408						
AD-56659.1	A-110695.12	187		A-115579.1	408						
AD-56662.1	A-115542.3	187	A-115549.2	408							

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-56663.1	A-115552.1		187	A-115553.1		408		
AD-56664.1	A-115566.1		187	A-115567.1		408		
AD-56668.1	A-115543.3		187	A-115549.3		408		
AD-56669.1	A-115554.1		187	A-115555.1		408		
AD-56670.1	A-115568.1		187	A-115569.1		408		
AD-56673.1	A-115544.3		187	A-115549.4		408		
AD-56674.1	A-115556.1		187	A-115557.1		408		
AD-56678.1	A-115545.3		187	A-115549.5		408		
AD-56679.1	A-115558.1		187	A-115559.1		408		
AD-56680.1	A-115572.1		187	A-115573.1		408		
AD-56683.1	A-115546.3		187	A-115549.6		408		
AD-56684.1	A-115560.1		187	A-115561.1		408		
AD-56685.1	A-115574.1		187	A-115575.1		408		
AD-56688.1	A-115547.3		187	A-115549.7		408		
AD-56689.1	A-115535.4		187	A-115562.1		408		
AD-56690.1	A-115542.4		187	A-115576.1		408		
AD-56693.1	A-115520.4		187	A-115563.1		408		
AD-56694.1	A-115577.1		187	A-115578.1		408		
AD-53821.1	A-110696.1	UAGACCUGUUUUG CUUUUGUA	188	A-109547.2	UACAAAAGCAAAAACAG GUCUAGA	409	3602	3624
AD-56660.1	A-115594.1	AGACCUGUUUUGC	189	A-115595.1	ACAAAAGCAAAAACAGG	410	3603	3623
AD-56661.1	A-115580.2	UUUUGU	189	A-115610.1	UCUAG	410		
AD-56665.1	A-115580.1		189	A-115581.1		410		
AD-56666.1	A-115596.1		189	A-115597.1		410		
AD-56667.1	A-115611.1	GACCUGUUUUGCU UUUGU	190	A-115612.1	ACAAAAGCAAAAACAGG UCAUA	411	3603	3623
AD-56671.1	A-115582.1	AGACCUGUUUUGC	191	A-115583.1	ACAAAAGCAAAAACAGG	412	3603	3623
AD-56672.1	A-115598.1	UUUUGU	191	A-115599.1	UCUAG	412		
AD-56676.1	A-115584.1		191	A-115585.1		412		
AD-56677.1	A-115600.1		191	A-115601.1		412		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-56681.1	A-115586.1	Misma	191	A-115587.1	Misma	412	Misma	Misma
AD-56682.1	A-115602.1		191	A-115603.1		412		
AD-56686.1	A-115588.1		191	A-115589.1		412		
AD-56687.1	A-115604.1		191	A-115605.1		412		
AD-56691.1	A-115590.1		191	A-115591.1		412		
AD-56692.1	A-115606.1		191	A-115607.1		412		
AD-56695.1	A-115592.1		191	A-115593.1		412		
AD-56696.1	A-115608.1		191	A-115609.1		412		
AD-53826.1	A-110697.1	UUUUGUAACUUGA AGAUUUU	192	A-109549.2	AAUUAUCUUCUUCUUA CAAAAGC	413	3616	3638
AD-53832.1	A-110698.1	UUUGUAACUUGAA GAUUUUU	193	A-109551.2	UAAUAUCUUCUUCUUA ACAAAAG	414	3617	3639
AD-53792.1	A-110699.1	UUGUAACUUGAAG AUUUUUU	194	A-109553.2	AUAAAUAUCUUCUUCUUA UACAAA	415	3618	3640
AD-53798.1	A-110700.1	UGUAACUUGAAGA UAUUUUU	195	A-109555.2	AAUAAAUAUCUUCUUCUUA UUACAAA	416	3619	3641
AD-53819.1	A-110727.1	GUAACUUGAAGAU AUUUUUU	196	A-109609.2	AAUAAAUAUCUUCUUCUUA GULJACAA	417	3620	3642
AD-53815.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUUU	197		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	418	3601	
AD-57928.40		Misma	197		Misma	418	Misma	
AD-59182.5			197			418		
AD-59184.3			197			418		
AD-59186.3			197			418		
AD-59171.13			197			418		
AD-59176.7			197			418		
AD-59170.7			197			418		
AD-59175.7			197			418		
AD-59179.7		Misma	197		Misma	418	Misma	
AD-59218.1			197			418		
AD-59222.1			197			418		
AD-59226.1			197			418		
AD-59226.1			197			418		
AD-59230.1			197			418		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-59235.1			197			418		
AD-59207.1			197			418		
AD-59211.1			197			418		
AD-59215.1			197			418		
AD-59219.1			197			418		
AD-59223.1			197			418		
AD-59181.5			197			418		
AD-59172.5			197			418		
AD-59177.5			197		Misma	418	Misma	
AD-59180.5			197			418		
AD-59183.5			197			418		
AD-59185.5			197			418		
AD-59173.5			197			418		
AD-59232.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	198		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	419	3600	
AD-59236.1			198			419		
AD-59216.1			198		Misma	419	Misma	
AD-59220.1			198			419		
AD-59224.1			198			419		
AD-59228.1			198			419		
AD-59233.1			198			419		
AD-59237.1			198			419		
AD-59209.1			198			419		
AD-59208.1			198			419		
AD-59212.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	199		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	420	3600	
AD-59210.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	200		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	421	3601	
AD-59214.1		AGACCUGUUUUGC UUUUUGU	201		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAG	422	3603	
AD-59227.1			201			422		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-59231.1		Misma	201		Misma	422		
AD-59198.3			201			422		
AD-59200.3			201			422		
AD-59203.3			201			422		
AD-59204.3			201			422		
AD-59188.3		Misma	201		Misma	422		
AD-59191.3			201			422		
AD-59213.1			201			422		
AD-59217.1			201			422		
AD-59221.1			201			422		
AD-59225.1			201			422		
AD-59229.1			201			422		
AD-59234.1			201			422		
AD-59238.1			201			422		
AD-59241.1			201			422		
AD-59245.1			201			422		
AD-59250.1			201			422		
AD-59246.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	202		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGA	423	3602	
AD-59253.2		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	203		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGA	424	3602	
AD-59242.1		AGACCUGUUUUUGC UUUUUGU	204		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGA	425	3602	
AD-59253.1		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	205		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGA	426	3602	
AD-59258.1		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	206		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGA	427	3602	
AD-59251.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	207		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAG	428	3603	
AD-59256.1		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	208		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUA	429	3604	
AD-59260.1		AGACCUGUUUUUGC UUUUUGU	209		ACAAAAGCAAAAACAGG UCU	430	3605	
AD-59248.1		GACCUGUUUUUGCU UUUGU	210		ACAAAAGCAAAAACAGG UCU	431	3605	

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
AD-59247.1		GACCUGUUUUUGCU UUUGU	211		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUA	432	3604	
AD-59252.1		AGACCUGUUUUUGC UUUUGU	212		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUA	433	3604	
AD-59257.1		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	213		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUA	434	3604	
AD-59261.1		AGACCUGUUUUUGC UUUUGU	214		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAG	435	3603	
AD-59262.1		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	215		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAG	436	3603	
AD-59265.1		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	216		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAG	437	3603	
AD-59196.13		UAGACCUGUUUUUG CUUUUGU	217		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	438	3601	
AD-59189.11		AGACCUGUUUUUGC UUUUGU	218		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	439	3601	
AD-59190.3		UCUAGACCUGUUU UGC UUUGU	219		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	440	3601	
AD-59192.3		UUCUAGACCUGUU UUUGCUUUUGU	220		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUJAGAA	441	3601	
AD-59240.1			220			441		
AD-59244.1		Misma	220		Misma	441	Misma	
AD-59202.7			220			441		
AD-59195.5			220			441		
AD-59249.1			220			441		
AD-59254.1			220			441		
AD-59259.1		Misma	220		Misma	441	Misma	
AD-59264.1			220			441		
AD-59264.2			220			441		
AD-59255.1			220			441		
AD-57928.1			220			441		
AD-58893.1			220			441		
AD-58894.1			220			441		
AD-58895.1			220			441		
AD-58896.1			220			441		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	232		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGAA	453		
		Misma	232		Misma	453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
		CUAGACCUGUUUU GCUUUUGU	233		ACAAAAGCAAAAACAGG UCUAGAA	454		
		Misma	233		Misma	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		Misma	233		Misma	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		Misma	233		Misma	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		Misma	233		Misma	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3	
		Misma	233		Misma	454			
			233			454			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			
			233			233			

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Sec trans sentido	SEC ID N°:	Nombre del oligo antisentido	Sec trans antisentido	SEC ID N°:	Empieza en NM_17493 6.3	Termina en NM_17493 6.3
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233		Misma	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Tabla 2. Secuencias modificadas de PCSK9

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53649.1	A-110542.1	CfgAfgGfaCfGfCfGfaCfuAfcGfaCfGfAfl96	455	461	A-109239.2	uCfcUfcGfuAfgUfcgcCfGfCfuCfGfUfsc	1006
AD-53650.1	A-110550.1	GfcCfGfGfGfaUfAfcfCfCfUfcAfcCfaAfgAfl96	456	673	A-109255.2	uCfuUfgGfuGfaGfGuaUfcCfcCfGfGfcsGfsg	1007
AD-53651.1	A-110558.1	GfcCfcCfaUfgUfCfGfaCfuAfcAfuCfGfAfl96	457	773	A-109271.2	uCfgAfuGfuAfgUfcgAcfAufGfGfcsAfsa	1008
AD-53652.1	A-110566.1	CfcUfgGfuGfGfAfcAfcCfGfuAfcuAfcUfl96	458	896	A-109287.2	aGfgAfgAfuAfcAfcuAfcAfcfaGfGfcsCfsu	1009
AD-53653.1	A-110574.1	UfcCfuAfgAfcAfcCfGfaGfCfaUfaAfcAfgAfl96	459	913	A-109303.2	uCfuGfuAfuGfcUfGguGfuCfuAfgGfcsAfsa	1010
AD-53654.1	A-110582.1	GfcAfgGfGfUfcAfcUfGfGfUfcAfcCfGfAfcUfl96	460	955	A-109319.2	aGfuCfGfGfuGfaCfcauGfaCfcCfuGfcsCfsc	1011
AD-53696.1	A-110589.1	CfcUfgCfGfCfGfUfcCfuCfaAfcUfgCfCfAfl96	461	1109	A-109333.2	uGfGfCfaGfuUfGfAfgcaCfGfCfGfGfcsCfsu	1012
AD-53697.1	A-110597.1	UfaGfGfCfcUfgGfAfcGfuUfuAfcuUfcGfGfAfl96	462	1159	A-109349.2	uCfcGfaAfuAfaAfcuAfcfaGfGfCfcUfcsUfsg	1013
AD-53698.1	A-110605.1	GfGfGfaCfGfAfuGfCfCfuGfCfcuAfcuAfcUfl96	463	1318	A-109365.2	aGfuAfgAfgGfCfAfggcAfuCfGfUfcCfcsGfsg	1014
AD-53699.1	A-110613.1	GfCfaUfgCfaGfCfCfaUfgAfcuGfCfUfGfUfl96	464	1543	A-109381.2	aCfaGfCfaUfcfaUfGgcUfgCfaAfuGfcsCfsa	1015
AD-53700.1	A-110621.1	GfGfCfcUfgGfuUfcCfCfcUfgAfcgGfaCfCfAfl96	465	1640	A-109397.2	uGfGfUfcCfuCfaGfGgaAfcCfaGfGfCfcsUfsc	1016
AD-53701.1	A-110629.1	CfGfCfuUfuUfgGfGfGfGfUfgAfcgGfGfUfGfUfl96	466	1901	A-109413.2	aCfaCfcCfuCfaCfcccCfaAfaAfgCfGfcsUfcsu	1017
AD-48400.1	A-98247.2	UfuUfuCfuAfaAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfl96	467		A-93455.4	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfcsu	1018
AD-53656.1	A-110551.1	CfcGfGfGfAfuAfcCfuCfaCfcAfaGfaUfl96	468	674	A-109257.2	aUfcUfuGfGfUfgAfgguAfuCfcCfcGfGfcsCfsg	1019

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53657.1	A-110559.1	CfcAfuGfuCfGfAfcUfaCfaUfcGfaGfAfl96	469	776	A-109273.2	uCfcUfcGfaUfgUfaguCfGfAfcAfuGfGfGfsc	1020
AD-53658.1	A-110567.1	CfuGfgUfgGfaGfGfUfgUfaUfcUfcCfuAfl96	470	897	A-109289.2	uAfgGfaGfaUfaCfaccUfcCfaCfcAfgsGfsc	1021
AD-53659.1	A-110575.1	AfgAfcAfcCfaGfCfAfuAfcAfgAfgUfgAfl96	471	917	A-109305.2	uCfaCfuCfuGfuAfuGcUfgGfuGfuCfusAfg	1022
AD-53660.1	A-110583.1	CfaGfgGfuCfaUfGfGfuCfaCfcGfaCfuUfl96	472	956	A-109321.2	aAfgUfcGfgUfgAfcUfGfAfcCfcUfgsCfsc	1023
AD-53702.1	A-110590.1	CfuGfcGfcGfuGfCfUfcAfaCfcUfcCfaAfl96	473	1110	A-109335.2	uUfgGfcAfgUfuGfagcAfcGfcGfcAfgsGfsc	1024
AD-53703.1	A-110598.1	AfgGfcCfuGfgAfgUfUfaUfcUfcGfaAfl96	474	1160	A-109351.2	uUfcCfGfaUfaAfaCuCfcAfgGfcCfusAfsu	1025
AD-53704.1	A-110606.1	CfaAfcUfuUfgGfCfGfCfuGfuGfuGfAfl96	475	1421	A-109367.2	uCfcAfcAfcAfgCfGgcCfaAfaGfuUfgsGfsu	1026
AD-53705.1	A-110614.1	GfuUfgAfgGfcAfgAfgAfcUfgAfuCfcAfl96	476	1592	A-109383.2	uGfgAfuCfaGfuCfucuGfcCfuCfaAfcUfsc	1027
AD-53706.1	A-110622.1	GfgUfaCfuGfaCfCfcCfaAfcAfcCfuGfgUfl96	477	1664	A-109399.2	aCfcAfgGfuUfgGfGggUfcAfgUfaCfscCfsg	1028
AD-53707.1	A-110630.1	CfuUfuUfgGfgGfUfgAfgGfgUfgUfcUfl96	478	1903	A-109415.2	aGfaCfaCfcCfuCfaccCfcCfaAfaAfgsCfsg	1029
AD-53661.1	A-110544.1	AfcCfGcUfcGfcGfCfAfaAfgGfaUfcCfGfUfl96	479	556	A-109243.2	aCfGfaUfcCfuUfGgcGfcAfgCfGfusGfsg	1030
AD-53663.1	A-110560.1	UfcGfaCfuAfcAfuCfGfAfgGfaGfgAfcUfl96	480	781	A-109275.2	aGfuCfcUfcCfuCfGauGfuAfgUfcGfasCfisa	1031
AD-53664.1	A-110568.1	GfgUfgGfaGfgUfGfUfaUfcUfcCfuAfgAfl96	481	899	A-109291.2	uCfuAfgGfaGfaUfacaCfcUfcCfaCfcsAfg	1032
AD-53665.1	A-110576.1	CfaCfcAfgCfaUfaAfcAfaGfaGfgAfcAfl96	482	920	A-109307.2	uGfgUfcAfcUfcUfguaUfgCfuGfgUfgsUfsc	1033
AD-53666.1	A-110584.1	GfgUfcAfuGfgUfCfAfcCfGfAfcUfcUfcAfl96	483	959	A-109323.2	uCfGfaGfuCfGfugaCfcAfuGfaCfcsCfsu	1034

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53708.1	A-110591.1	CfgUfgCfuCfaAfCfUfgCfcAf aGfgGfaAfl96	484	1115	A-109337.2	uUfcCfcUfuGfgCfaguUfgAfg CfaCfsgCfsg	1035
AD-53709.1	A-110599.1	GfgCfcUfgGfaGfUfuAfuUf cGfgAfaAfl96	485	1161	A-109353.2	uUfuCfcGfaAfaAfaacUfcCfa GfgCfcsUfSa	1036
AD-53710.1	A-110607.1	UfuGfgCfcGfcUfGfUfgUfgGf aCfcUfcUfl96	486	1426	A-109369.2	aGfaGfgUfcCfaCfacaGfgGfg CfcAfasAfsG	1037
AD-53711.1	A-110615.1	UfgAfgGfcAfgAfGfAfcUfgAf uCfcAfcUfl96	487	1594	A-109385.2	aGfuGfgAfuCfaGfucuCfuGfc CfuCfasAfsC	1038
AD-53712.1	A-110623.1	GfuUfgGfcAfgCfUfgUfuUf gCfaGfgAfl96	488	1717	A-109401.2	uCfcUfgCfaAfaAfcagCfuGfc CfaAfcscFsu	1039
AD-53713.1	A-110631.1	UfuUfuGfgGfgGfUfgAfgGfuGfuCfuAfl96	489	1904	A-109417.2	uAfgAfcAfcCfcUfcacCfcCfcAf aAfasGfsc	1040
AD-53667.1	A-110545.1	GfcUfgCfgCfcAfaGfgAfuCf cGfuGfgAfl96	490	559	A-109245.2	uCfcAfcGfgAfuCfcuuGfgCfg CfaGfcsGfsg	1041
AD-53668.1	A-110553.1	AfuAfcCfuCfaCfcAfaGfaUf cCfuGfcAfl96	491	680	A-109261.2	uGfcAfgGfaUfcUfuggUfgAfg GfuAfasCfsc	1042
AD-53669.1	A-110561.1	AfcUfaCfaUfcGfAfgAfgGf aCfuCfcUfl96	492	784	A-109277.2	aGfgAfgUfcCfuCfcucGfaUfg UfaGfusCfsg	1043
AD-53670.1	A-110569.1	UfgGfaGfgUfgUfaUfcUfcCf uAfgAfaAfl96	493	901	A-109293.2	uGfuCfuAfgGfaGfaucCfaCfc UfcCfasCfsc	1044
AD-53671.1	A-110577.1	UfaCfaGfaGfuGfAfcAfcAfcCf gGfgAfaAfl96	494	928	A-109309.2	uUfuCfcCfgGfuGfgucAfcUfc UfgUfasUfsg	1045
AD-53672.1	A-110585.1	UfaAfuGfgUfcAfcCfAfcUf uCfgAfgAfl96	495	961	A-109325.2	uCfuCfgAfaGfuCfsguGfaCfc AfuGfasCfsc	1046
AD-53714.1	A-110592.1	CfaCfcCfuCfaUfaUfgGfcUf gGfaGfuUfl96	496	1151	A-109339.2	aAfcUfcCfaGfgCfuaUfgAfg GfgUfsgCfsc	1047
AD-53715.1	A-110600.1	GfcCfuGfgAfgUfuUfaUfuCf gGfaAfaAfl96	497	1162	A-109355.2	uUfuUfcCfgAfaUfaaaCfuCfc AfgGfcsCfsc	1048
AD-53716.1	A-110608.1	UfgGfcCfgCfuGfUfgGfgAf cCfuCfuUfl96	498	1427	A-109371.2	aAfgAfgGfuCfcAfcacAfgCfg GfcCfasAfsa	1049

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53717.1	A-110616.1	GfaGfgCfaGfaGfAfcfuGfaUfcCfaCfuUfL96	499	1595	A-109387.2	aAfgUfgGfaUfcaAfgucUfcUfgCfcUfcsAfsa	1050
AD-53718.1	A-110624.1	UfgGfcAfgCfuGfuUfuUfgCfaGfgAfcUfL96	500	1719	A-109403.2	aGfuCfcUfgCfaAfaacAfgCfuGfcCfcsAfsa	1051
AD-53719.1	A-110632.1	GfgGfgUfgAfgGfGfUfgUfcUfaCfcAfl96	501	1909	A-109419.2	uGfgCfgUfaGfaCfaccCfuCfaCfcCfcsCfsa	1052
AD-53674.1	A-110554.1	CfaCfcAfaGfaUfCfcfuGfcAfuGfuCfuUfL96	502	686	A-109263.2	aAfgAfaAfuGfcAfggaUfcUfuGfgUfcsAfsa	1053
AD-53675.1	A-110562.1	UfaCfaUfcGfaGfAfgGfaCfcUfcUfL96	503	786	A-109279.2	aGfaGfgAfgUfcCfuccUfcGfaUfgUfcsAfsa	1054
AD-53676.1	A-110570.1	AfgGfuGfaUfuCfCfcUfaGfaCfaCfaAfl96	504	904	A-109295.2	uGfgUfgUfcUfaGfgagAfaAfcAfcCfusCfsc	1055
AD-53677.1	A-110578.1	AfcAfgAfgUfgAfcCfaCfcGfgGfaAfaUfL96	505	929	A-109311.2	aUfuUfcCfcGfgUfgguCfaCfuCfuGfusAfsu	1056
AD-53678.1	A-110586.1	AfgGfaCfgGfgAfcCfcCfcUfcUfcAfaAfl96	506	994	A-109327.2	uGfuGfgAfaGfcGfgguCfcCfgUfcCfusCfsc	1057
AD-53720.1	A-110593.1	AfcCfcUfcAfuAfgGfcCfuGfgAfgUfuUfL96	507	1152	A-109341.2	aAfaCfuCfcAfgGfcuAfuGfaGfgGfusGfsc	1058
AD-53721.1	A-110601.1	GfgAfgUfuUfaUfCfcGfaAfaAfgCfcAfl96	508	1166	A-109357.2	uGfgCfuUfuUfcCfcaaUfaAfaCfuCfcsAfsa	1059
AD-53722.1	A-110609.1	GfgCfcGfcUfgUfgUfgGfaCfcUfcUfL96	509	1428	A-109373.2	aAfaGfaGfgUfcCfacaCfaGfcGfgCfcsAfsa	1060
AD-53723.1	A-110617.1	GfgCfaGfaGfaCfuGfaUfcCfaCfuUfcUfL96	510	1597	A-109389.2	aGfaAfgUfgGfaUfcagUfcUfcUfgCfcsUfsc	1061
AD-53724.1	A-110625.1	GfcAfgCfuGfuUfuUfgCfaGfgAfcUfgUfL96	511	1721	A-109405.2	aCfaGfuCfuUfgCfaaaAfcAfgCfuGfcsCfsa	1062
AD-53725.1	A-110633.1	GfgGfuGfaGfgGfuGfuCfuAfcGfcCfaUfL96	512	1910	A-109421.2	aUfgGfcGfuAfgAfcacCfcUfcAfcCfcsCfsc	1063
AD-53679.1	A-110547.1	CfuAfcGfuGfgUfgGfuGfcUfgAfaGfgAfl96	513	593	A-109249.2	uCfcUfuCfaGfcAfcacCfcAfcGfuAfgsGfsu	1064

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53680.1	A-110555.1	CfaAfgAfuCfcUfGfCfaUfgUf cUfuCfcAfL96	514	689	A-109265.2	uGfGfAfaGfaCfaUfgcaGfgAfu CfuUfGfGfsu	1065
AD-53681.1	A-110563.1	UfcGfaGfgAfgGfAfCfuCfcUf cUfgUfcUfL96	515	790	A-109281.2	aGfaCfaGfaGfgAfgucCfuCfc UfcGfasUfsg	1066
AD-53682.1	A-110571.1	GfuAfuCfuCfcUfaAfGfaCfaCf cAfgCfaUfL96	516	908	A-109297.2	aUfgCfuGfgUfgUfcuaGfgAfg AfuAfcAfc	1067
AD-53683.1	A-110579.1	GfaGfuGfaCfcAfCfcfgGfgAf aAfuCfgAfL96	517	932	A-109313.2	uCfGfuUfuCfcCfcfgGfgUfc AfcUfcsUfsg	1068
AD-53684.1	A-110587.1	CfgGfgAfcCfcGfCfuUfcAf cAfgAfcAfL96	518	998	A-109329.2	uGfuCfuGfuGfgAfgcGfgGfu CfcCfGfUfsc	1069
AD-53726.1	A-110594.1	CfcCfuCfaUfaGfGfCfcUfgGf aGfuUfuAfL96	519	1153	A-109343.2	uAfaAfcUfcCfaGfgccUfaUfgA fgGfGfUfsg	1070
AD-53727.1	A-110602.1	GfuUfuAfuUfcGfAfAfaAfaGf cCfaGfcUfL96	520	1169	A-109359.2	aGfcUfgGfcUfuUfuccGfaAfu AfuAfcUfsc	1071
AD-53728.1	A-110610.1	UfgUfgUfgGfaCfcUfcUfuUf gCfcCfcAfL96	521	1434	A-109375.2	uGfgGfgCfaAfaGfaggUfcCfa CfaCfasGfsc	1072
AD-53729.1	A-110618.1	CfaGfaGfaCfuGfAfUfcCfaCf uUfcUfcUfL96	522	1599	A-109391.2	aGfaGfaAfgUfgGfaucAfgUfc UfcUfGfCfsc	1073
AD-53730.1	A-110626.1	UfcUfgCfcGfgGfCfcAf cAfgCfuUfL96	523	1885	A-109407.2	aAfgCfgUfuGfuGfgcCfcGfg CfaGfasCfsc	1074
AD-53731.1	A-110634.1	GfgUfgAfgGfgUfgUfCfuCf gCfcAfuUfL96	524	1911	A-109423.2	aAfuGfgCfgUfaGfacaCfcCfu CfaCfcsCfsc	1075
AD-53685.1	A-110548.1	CfcCfgCfcGfgGfAfAfcCf uCfaCfcAfL96	525	670	A-109251.2	uGfgUfgAfgGfuAfuuccCfcGfg CfgGfGfCfsc	1076
AD-53687.1	A-110564.1	CfgAfgGfaGfgAfCfuUfcCfuCf uGfuCfuUfL96	526	791	A-109283.2	aAfgAfcAfgAfgGfaguCfcUfcC fuCfGfAfc	1077
AD-53688.1	A-110572.1	UfaUfcUfcCfuAfgAfcAfcCf aGfcAfuAfL96	527	909	A-109299.2	uAfuCfcUfgGfuGfucuAfgGfa GfaUfscCfsc	1078
AD-53689.1	A-110580.1	GfgAfaAfuCfgAfgGfgCfaGf gGfuCfaUfL96	528	944	A-109315.2	aUfgAfcCfcUfgCfcuUfcGfAfuU fuCfcsCfsg	1079

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53690.1	A-110588.1	UfcCfaCfaGfaCfAfGfgCfcAf gCfaAfgUfL96	529	1009	A-109331.2	aCfuUfgCfuGfgCfcugUfcUfg UfgGfasAfs	1080
AD-53732.1	A-110595.1	CfcUfcAfuAfgGfcCfuGfgAf gUfuUfaUfL96	530	1154	A-109345.2	aUfaAfaCfuCfcAfggcCfuAfu GfaGfsg	1081
AD-53733.1	A-110603.1	GfgGfcUfgGfgGfUfcfgUfgCf uGfgUfcAfL96	531	1279	A-109361.2	uGfaCfcAfgCfaCfagCfcCfa GfcCfcsUfsc	1082
AD-53734.1	A-110611.1	GfgGfaGfgAfcAfUfcfaUfuGf gUfgCfcUfL96	532	1456	A-109377.2	aGfgCfaCfaAfaUfgauGfuCfc UfcCfcsCfsu	1083
AD-53735.1	A-110619.1	AfcUfgAfuCfcAfcUfuCfuCf uGfcCfaAfL96	533	1604	A-109393.2	uUfgGfcAfgAfgAfaguGfgAfu CfaGfusCfsu	1084
AD-53736.1	A-110627.1	CfuGfcCfGfgCfcCfaCfaAf cGfcUfuUfL96	534	1886	A-109409.2	aAfaGfcGfuUfgUfgggCfcCfG GfcAfgsAfs	1085
AD-53737.1	A-110635.1	AfgGfgUfgUfcUfAfCfGfcAf uUfgCfcAfL96	535	1915	A-109425.2	uGfgCfaAfuGfgCfGuaGfaCfa CfcCfusCfsa	1086
AD-53691.1	A-110549.1	CfcGfcCfGfgGfaUfaCfcUf cAfcCfaAfL96	536	671	A-109253.2	uUfgGfuGfaGfgUfaucCfcCfG GfcGfsgGfsc	1087
AD-53692.1	A-110557.1	GfuUfgCfcCfcAfUfgfuCfGaf cUfaCfaUfL96	537	770	A-109269.2	aUfgUfaGfuCfuAfcuGfgGfg CfaAfcUfsu	1088
AD-53693.1	A-110565.1	GfuAfcCfGfgCfGfGfaUfgAf aUfaCfcAfL96	538	857	A-109285.2	uGfgUfaUfuCfaUfccgCfcCfG GfuAfcscfsg	1089
AD-53694.1	A-110573.1	UfcUfcCfuAfgAfcAfcCfaGf cAfuAfcAfL96	539	911	A-109301.2	uGfuAfuGfcUfgGfuguCfuAfg GfaGfasUfsa	1090
AD-53695.1	A-110581.1	AfaUfcGfaGfgCfAfGfgUf cAfuGfgUfL96	540	947	A-109317.2	aCfcAfuGfaCfcCfcugCfcUfc GfaUfusUfsc	1091
AD-53738.1	A-110596.1	CfuCfaUfaGfgCfuUfgGfaGf uUfuAfuUfL96	541	1155	A-109347.2	aAfuAfaAfcUfcCfaggCfcUfaU fgAfgsGfsg	1092
AD-53739.1	A-110604.1	GfgUfcAfcCfUfgUfcCfGfGf cAfaCfuUfL96	542	1295	A-109363.2	aAfgUfuGfcCfGfGfcagCfGfGf GfaCfcsAfs	1093
AD-53740.1	A-110612.1	AfcUfgCfaGfcAfCfuGfcUf uUfgUfgUfL96	543	1483	A-109379.2	aCfaCfaAfaGfcAfgguGfcUfg CfaGfusCfsg	1094

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53741.1	A-110620.1	AfuCfcAfcUfuCfuUfcUfcGfcCfaAfaGfaUfL96	544	1608	A-109395.2	aUfcUfuUfgGfcAfgagAfaGfuGfgAfusCfisa	1095
AD-53742.1	A-110628.1	GfcCfcAfcAfaCfGfCfuUfuUfgGfgGfgUfL96	545	1893	A-109411.2	aCfcCfcCfaAfaAfgcgUfuGfuGfgGfcsCfsc	1096
AD-53743.1	A-110636.1	GfuGfuCfuAfcGfCfAfuGfcCfaGfgUfL96	546	1918	A-109427.2	aCfcUfgGfcAfaUfggcGfuAfgAfcAfcscCfsc	1097
AD-53744.1	A-110644.1	GfgAfaUfgCfaAfaGfuCfaAfgGfaGfcAfl96	547	2180	A-109443.2	uGfcUfcCfuUfgAfcuuUfgCfaUfuCfcsAfsfsg	1098
AD-53745.1	A-110652.1	UfgAfuGfgCfcCfUfcAfuCfcCfaGfcUfL96	548	2906	A-109459.2	aGfcUfgGfaGfaUfgagGfgCfcAfuCfasGfsc	1099
AD-53746.1	A-110660.1	CfuGfaAfgCfaAfaGfcCfuCfuUfuUfL96	549	3300	A-109475.2	uAfaGfaAfgAfgGfcuuGfgCfuUfcAfgsAfsfsg	1100
AD-53747.1	A-110668.1	AfcUfgUfcCfcUfcCfuUfgAfgCfaCfcAfl96	550	3511	A-109491.2	uGfgUfgCfuCfaAfggaGfgGfaCfaGfusUfsg	1101
AD-53748.1	A-110676.1	CfaAfgCfaAfgCfaGfaCfaUfuUfL96	551	3540	A-109507.2	aGfaUfaUfgUfcugCfuUfgCfuUfsgGfsg	1102
AD-53790.1	A-110683.1	UfaUfcUfuUfuGfgGfuCfuGfcUfcUfL96	552	3556	A-109521.2	aGfaGfgAfcAfgAfcfaAfaGfaUfasAfsa	1103
AD-53791.1	A-110691.1	UfgUfcCfuCfuUfgUfgUfcCfuUfuUfL96	553	3569	A-109537.2	aAfaAfaGfgCfaAfcagAfgAfgGfaCfasGfisa	1104
AD-53792.1	A-110699.1	UfuGfuAfaCfuUfgAfaGfaUfaUfL96	554	3620	A-109553.2	aUfaAfaUfaUfcUfucaAfgUfuAfcAfasAfsa	1105
AD-53793.1	A-110707.1	CfuUfuAfcUfcUfgCfcUfcUfcUfgCfaAfl96	555	3055	A-109569.2	uUfgGfcAfuAfgAfgcaGfaGfuAfaAfgsGfsu	1106
AD-53794.1	A-110715.1	AfgGfgGfaAfaCfaAfgAfcCfaGfgAfaAfl96	556	3370	A-109585.2	uUfuCfcUfgGfuCfugUfuUfcCfcCfusUfsc	1107
AD-53795.1	A-110723.1	UfuGfgGfuCfuGfuUfcUfcUfcUfgUfuUfL96	557	3562	A-109601.2	aAfaCfaGfaGfaGfgacAfgAfcCfcAfasAfsa	1108
AD-53749.1	A-110637.1	UfgCfaGfcGfuCfCfaAfcAfcUfcCfuCfcAfl96	558	1962	A-109429.2	uGfgAfgCfuGfuGfuggAfcGfcUfgCfasGfsu	1109

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53750.1	A-110645.1	AfaUfcCfcGfgCfCfcUfcaFgGfaGfcAfl96	559	2204	A-109445.2	uGfcUfcCfuGfaGfggGfcGfgGfaUfusCfsc	1110
AD-53751.1	A-110653.1	UfuUfcUfgGfaUfGfGfaCfuCfuAfgCfcAfl96	560	2974	A-109461.2	uGfgCfuAfgAfuGfccaUfcCfaGfaAfasGfsc	1111
AD-53752.1	A-110661.1	GfaAfgCfcAfaGfCfcUfCfuUfcUfuAfcUfl96	561	3302	A-109477.2	aGfuAfaGfaAfgAfggcUfuGfgCfuUfcsAfsG	1112
AD-53753.1	A-110669.1	CfcAfgCfcCfcAfcCfcAfaGfcAfaGfcAfl96	562	3529	A-109493.2	uGfcUfuGfcUfuGfgguGfgGfgCfuGfsgUfsg	1113
AD-53754.1	A-110677.1	AfaGfcAfaGfcAfaGfaAfuUfuAfuCfuUfl96	563	3541	A-109509.2	aAfgAfuAfaAfuGfucuGfcUfuGfcUfusGfsg	1114
AD-53796.1	A-110684.1	UfcUfuUfuGfgGfUfcUfuCfcUfcUfcUfl96	564	3558	A-109523.2	aGfaGfaGfgAfcAfgacCfcAfaAfaGfasUfsa	1115
AD-53797.1	A-110692.1	GfuCfcUfcUfcUfGfUfuGfcCfuUfuUfuAfl96	565	3570	A-109539.2	uAfaAfaAfgGfcAfaGfaGfaGfgAfcAfsAfsG	1116
AD-53798.1	A-110700.1	UfgUfaAfcUfuGfaAfgAfuAfuUfuAfuUfl96	566	3621	A-109555.2	aAfuAfaAfuAfuCfuucAfaGfuUfaCfasAfsa	1117
AD-53799.1	A-110708.1	UfuUfaCfuCfuGfCfuUfuUfaUfgCfcAfgAfl96	567	3056	A-109571.2	uCfuGfgCfaUfaGfagcAfgAfgUfaAfasGfsg	1118
AD-53800.1	A-110716.1	CfcAfaGfcAfaGfCfaAfaCfuUfuAfuUfl96	568	3539	A-109587.2	aAfuAfaAfuGfuCfugcUfuGfcUfuGfsgGfsu	1119
AD-53801.1	A-110724.1	UfgGfgUfcUfgUfcCfcUfuCfuCfuUfgUfgAfl96	569	3563	A-109603.2	uCfaAfaAfgAfgAfggaCfaGfaCfcCfasAfsa	1120
AD-53755.1	A-110638.1	GfcAfuGfgGfgAfcCfcGfuGfuCfcAfcUfl96	570	1996	A-109431.2	aGfuGfgAfaCfcGfgguCfcCfcAfuGfcsUfsg	1121
AD-53757.1	A-110654.1	UfcUfgGfaUfgGfCfaUfuCfuAfgCfcAfgAfl96	571	2976	A-109463.2	uCfuGfgCfuAfgAfuGfcCfaUfcCfaGfasAfsa	1122
AD-53758.1	A-110662.1	AfaGfcCfaAfgCfcUfuUfuCfuUfaCfuUfl96	572	3303	A-109479.2	aAfgUfaAfgAfaGfaggCfuUfgGfcUfusCfisa	1123
AD-53759.1	A-110670.1	CfcCfcAfcCfaAfaGfcAfaGfcAfaGfcAfl96	573	3533	A-109495.2	uGfuCfuGfcUfuGfucuGfgGfuGfgGfsgCfsu	1124

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53760.1	A-110678.1	AfgCfaAfgCfaGfAfcUfuUf aUfcUfuUfL96	574	3542	A-109511.2	aAfaGfaUfaAfaUfgucUfgCfu UfgCfusUfsg	1125
AD-53802.1	A-110685.1	UfuUfuGfgGfuCfUfgCfuCf cUfcUfgUfL96	575	3560	A-109525.2	aCfaGfaGfaGfgAfcagAfcCfc AfaAfasGfisa	1126
AD-53803.1	A-110693.1	UfuUfcUfaGfaCfUfUfuUf uGfcUfuUfL96	576	3600	A-109541.2	aAfaGfcAfaAfaCfaggUfcUfa GfaAfasAfsG	1127
AD-53804.1	A-110701.1	AfcCfaAfgGfaGfGfAfgAf uUfcUfuUfL96	577	2815	A-109557.2	aAfaGfaAfuCfcUfgccUfcCfu UfgGfusGfsg	1128
AD-53805.1	A-110709.1	UfcAfgCfcAfaCfcCfCfuCf cAfcUfaAfl96	578	3161	A-109573.2	uUfaGfuGfgAfgCfaggUfuGfg CfuGfasGfisa	1129
AD-53806.1	A-110717.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuUfaUf cUfuUfuUfL96	579	3544	A-109589.2	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfsgCfsu	1130
AD-53807.1	A-110725.1	GfgGfuCfuGfuCfUfcUfcUf gUfuGfcAfl96	580	3564	A-109605.2	uGfcAfaCfaGfaGfaggAfcAfg AfcCfcsAfsa	1131
AD-53761.1	A-110639.1	CfcCfaCfaAfgCfGfcCfuGf uGfcUfgAfl96	581	2080	A-109433.2	uCfaGfcAfcAfgGfcggCfuUfg UfgGfsgUfsg	1132
AD-53762.1	A-110647.1	GfcUfgGfgGfuUfGfAfgCfuUf uAfaAfaUfL96	582	2481	A-109449.2	aUfuUfuAfaAfaCfucaGfcCfc CfaGfcsCfsc	1133
AD-53763.1	A-110655.1	GfcUfcUfaUfgCfAfgGfcUf gUfgCfuAfl96	583	3064	A-109465.2	uAfgCfaCfaGfcCfuggCfaUfa GfaGfcsAfsG	1134
AD-53764.1	A-110663.1	GfuGfaGfgCfuGfGfAfgG fgGfaAfcAfl96	584	3358	A-109481.2	uGfuUfcCfcCfuUfcccAfgCfcU fcAfcUfsg	1135
AD-53765.1	A-110671.1	CfcCfaCfcCfaAfgCfaAfgCf aGfaCfaUfL96	585	3534	A-109497.2	aUfgUfcUfgCfuUfgcuUfgGfg UfgGfsgGfsc	1136
AD-53766.1	A-110679.1	GfcAfgAfcAfuUfAfuCfuUf uUfgGfgUfL96	586	3547	A-109513.2	aCfcCfaAfaAfgAfuuaAfuGfu CfuGfcsUfsg	1137
AD-53808.1	A-110686.1	UfuUfgGfgUfcUfgUfcCfuCf uCfuGfuUfL96	587	3561	A-109527.2	aAfaAfgAfgAfgGfacaGfaCfc CfaAfasAfsG	1138
AD-53809.1	A-110694.1	UfuCfuAfgAfcCfuUfgUfuUf gCfuUfuUfL96	588	3601	A-109543.2	aAfaAfgCfaAfaAfcagGfuCfu AfgAfasAfsa	1139

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53810.1	A-110702.1	GfgAfgGfcAfgGfAfuUfcUf cCfcAfuUfL96	589	2820	A-109559.2	aAfuGfgGfaAfgAfaucCfuGfc CfuCfcsUfsu	1140
AD-53811.1	A-110710.1	CfcUfgCfaAfaGfcUfcAfcAfc AfgCfaAfl96	590	3247	A-109575.2	uUfgCfuGfuGfuGfagcUfuGfg CfaGfcsCfsa	1141
AD-53812.1	A-110718.1	AfaGfcAfgAfcAfuUfuAfuCf uUfuUfgAfl96	591	3545	A-109591.2	uCfaAfaAfgAfuAfaauGfuCfu GfcUfusGfsc	1142
AD-53813.1	A-110726.1	UfcUfaGfaCfcUfGfuUfuGf cUfuUfuUfL96	592	3602	A-109607.2	aAfaAfaGfcAfaAfaaGfgUfc UfaGfasAfsa	1143
AD-53767.1	A-110640.1	GfaGfgCfcAfcGfAfgGfgUfcAf gCfcCfaAfl96	593	2099	A-109435.2	uUfgGfgCfuGfaCfcucGfuGfg CfcUfcsAfsq	1144
AD-53768.1	A-110648.1	GfgAfgGfuGfcCfAfgGfaGf cUfcCfcUfL96	594	2650	A-109451.2	aGfgGfaGfuUfcCfcugGfcAfc CfuCfcsAfsq	1145
AD-53769.1	A-110656.1	CfuCfaGfcCfaAfcCfcGfcUf cCfaCfuAfl96	595	3160	A-109467.2	uAfgUfgGfaGfcGfgguUfgGfc UfgAfgsAfsq	1146
AD-53770.1	A-110664.1	GfgCfuGfgGfaAfgGfgGfaA fcAfcAfgAfl96	596	3362	A-109483.2	uCfuGfuGfuUfcCfcuUfcCfc AfgCfcsUfsc	1147
AD-53771.1	A-110672.1	CfcAfcCfcAfaGfCfaGfaGfcAf gAfcAfuUfL96	597	3535	A-109499.2	aAfuGfuCfuGfcUfugcUfuGfg GfuGfcsGfsg	1148
AD-53772.1	A-110680.1	AfgAfcAfuUfuAfuCfuUfuUf gGfgUfcl96	598	3549	A-109515.2	aGfaCfcCfaAfaAfgauAfaAfu GfuCfusGfsc	1149
AD-53814.1	A-110687.1	GfgUfcUfgUfcCfuUfcUfcUf uUfgCfcUfL96	599	3565	A-109529.2	aGfgCfaAfcAfgAfgagGfaCfa GfaCfcsCfsa	1150
AD-53815.1	A-110695.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCf uUfuUfgUfL96	600	3603	A-109545.2	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1151
AD-53816.1	A-110703.1	GfaGfgCfaGfgAfuUfcUfuCf cCfaUfgAfl96	601	2821	A-109561.2	uCfaUfgGfgAfaGfaauCfcUfg CfcUfcsCfsu	1152
AD-53817.1	A-110711.1	CfcAfaGfcUfcAfcAfaAfgCfa GfgAfaAfl96	602	3251	A-109577.2	uUfuCfcUfgCfuGfuuGfaGfc UfuGfcsCfsa	1153
AD-53818.1	A-110719.1	AfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUf uUfuGfgAfl96	603	3546	A-109593.2	uCfcAfaAfaGfaUfaaaUfgUfc UfgCfusUfsg	1154

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53819.1	A-110727.1	GfuAfaCfuUfgAfaGfaUfaUfuUfaUfuUfl96	604	3622	A-109609.2	aAfaUfaAfaUfaUfcuuCfaAfgUfuAfcAfa	1155
AD-53773.1	A-110641.1	CfaCfAfgGfuCfaAfgCfcAfaCfaCfaAfgUfl96	605	2104	A-109437.2	aCfuCfGfuUfgGfgGfcugAfcCfuCfgUfGfsc	1156
AD-53774.1	A-110649.1	AfcUfgUfgGfgGfCfaUfuUfuCfaCfaUfuUfl96	606	2676	A-109453.2	aAfuGfgUfgAfaAfuGcCfcCfaCfaGfusGfisa	1157
AD-53776.1	A-110665.1	GfaAfgGfgGfaAfcAfcAfgAfcCfaGfgAfl96	607	3368	A-109485.2	uCfcUfgGfuCfuGfuguUfcCfcCfuUfcsCfsc	1158
AD-53777.1	A-110673.1	CfaCfcCfaAfgCfaAfgCfaGfaCfaUfuUfl96	608	3536	A-109501.2	aAfaUfgUfcUfgCfuugCfuUfgGfgUfGfsc	1159
AD-53778.1	A-110681.1	AfcAfuUfuAfuCfuUfuUfgGfgUfcUfgUfl96	609	3551	A-109517.2	aCfaGfaCfcCfaAfaagAfaAfaAfuGfusCfsu	1160
AD-53820.1	A-110688.1	GfuCfuGfuCfuCfuUfcUfgUfuUfgUfuUfl96	610	3566	A-109531.2	aAfgGfcAfaCfaGfagaGfgAfcAfgAfcsc	1161
AD-53821.1	A-110696.1	UfaGfaCfcUfgUfuUfuUfgUfuUfuUfuUfl96	611	3604	A-109547.2	uAfcAfaAfaGfcAfaaaCfaGfgUfcUfGfisa	1162
AD-53822.1	A-110704.1	CfuUfuCfuGfgAfuUfgGfgCfaUfuUfuUfl96	612	2973	A-109563.2	uGfcUfaGfaUfgCfcuAfcCfcAfgAfaAfgscfsu	1163
AD-53823.1	A-110712.1	AfaGfcUfcAfcAfcAfgCfaGfgAfaCfuUfl96	613	3253	A-109579.2	aAfgUfuCfcUfgCfuGfuGfaGfcUfGfsc	1164
AD-53824.1	A-110720.1	GfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfgGfgUfuUfuUfl96	614	3550	A-109595.2	aAfgAfcCfcAfaAfaAfaUfaUfuUfGfsc	1165
AD-48400.4	A-98247.3	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfl96	615		A-93455.5	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1166
AD-53779.1	A-110642.1	GfgGfaGfgCfaAfgCfaUfcCfaCfaCfuUfl96	616	2137	A-109439.2	aAfgCfuUfgGfaUfgcuGfgCfcUfcCfscUfsg	1167
AD-53780.1	A-110650.1	CfcAfcCfaAfgGfaGfgCfaGfgAfuUfcUfl96	617	2813	A-109455.2	aGfaAfuCfcUfgCfcucCfuUfgGfuGfgsAfg	1168
AD-53781.1	A-110658.1	GfcCfaAfgCfuCfaAfcCfaGfgAfuUfuUfl96	618	3250	A-109471.2	uUfcCfuGfcUfgUfgugAfgCfuUfgGfcsAfg	1169

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53782.1	A-110666.1	AfaGfgGfaAfaCfaCfaGfaCfaAfgGfaAfl96	619	3369	A-109487.2	uUfcCfuGfgUfcUfgugUfuCfcCfcUfusCfsc	1170
AD-53783.1	A-110674.1	AfcCfcAfaGfaAfaGfaAfaGfaAfaUfuAfl96	620	3537	A-109503.2	uAfaAfuGfuCfuGfcuuGfcUfuGfgGfusGfsg	1171
AD-53784.1	A-110682.1	UfuUfaUfcUfuUfuUfgGfgGfuCfuGfuCfcUfl96	621	3554	A-109519.2	aGfgAfcAfgAfcCfaaaAfaGfaUfaAfasUfsg	1172
AD-53825.1	A-110689.1	UfcUfgUfcCfuCfuCfuGfuUfgCfcUfuUfl96	622	3567	A-109533.2	aAfaGfgCfaAfaCfaAfgagAfgGfaCfaGfasCfsc	1173
AD-53826.1	A-110697.1	UfuUfuGfuAfaCfaUfuAfaGfaaUfaUfuUfl96	623	3618	A-109549.2	aAfaUfaUfcUfuCfaagUfuAfaAfaAfasGfsc	1174
AD-53827.1	A-110705.1	UfuCfuGfgAfuGfgCfaUfcUfaGfcCfaAfl96	624	2975	A-109565.2	uUfgGfcUfaGfaUfgccAfuCfcAfgAfasAfsfsg	1175
AD-53828.1	A-110713.1	UfgAfaGfcCfaAfaGfcCfuCfuUfuUfaAfl96	625	3301	A-109581.2	uUfaAfgAfaGfaGfgcuUfgGfcUfuCfasGfisa	1176
AD-53829.1	A-110721.1	UfuAfuCfuUfuUfgGfgUfcUfgUfcCfuUfl96	626	3555	A-109597.2	aAfgGfaCfaGfaCfccaaAfaAfgAfuAfasAfsu	1177
AD-53830.1	A-110872.1	UfuUfuCfuAfaAfaCfaCfuGfuUfuUfgCfuUfl96	627		A-110873.1	aAfgCfaAfaAfaAfgguCfuAfgAfaAfasGfsu	1178
AD-53785.1	A-110643.1	AfuCfcAfcGfcUfuUfcUfcUfgCfuGfcCfaUfl96	628	2148	A-109441.2	aUfgGfcAfgCfaGfgaaGfcGfuGfgAfasGfsc	1179
AD-53786.1	A-110651.1	CfaCfcAfaGfgAfgGfcAfgGfaUfuCfuUfl96	629	2814	A-109457.2	aAfgAfaUfcCfuGfccuCfcUfuGfgUfsgGfisa	1180
AD-53787.1	A-110659.1	CfaAfgCfuCfaCfaCfaGfaAfgGfaAfcUfl96	630	3252	A-109473.2	aGfuUfcCfuGfcUfgugUfgAfgCfuUfsgGfsc	1181
AD-53788.1	A-110667.1	GfgGfaAfcAfaAfaGfaCfaGfaGfaAfaGfcUfl96	631	3372	A-109489.2	aGfcUfuCfcUfgGfcuuGfuGfuUfcCfcsCfsu	1182
AD-53789.1	A-110675.1	CfcCfaAfgCfaAfaGfaGfaAfaUfuUfl96	632	3538	A-109505.2	aUfaAfaUfgUfcUfgcuUfgCfuUfgGfsgUfsg	1183
AD-53831.1	A-110690.1	CfuGfuCfcUfcUfcUfgUfuGfscCfuUfuUfl96	633	3568	A-109535.2	aAfaAfgGfcAfaCfagaGfaGfgAfaAfasAfsu	1184

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-53832.1	A-110698.1	UfuUfgUfaAfcUfuUfgGfaAfgAf uAfuUfuAfl96	634	3619	A-109551.2	uAfaAfuAfuCfuUfcaaaGfuUfa CfaAfasAfsG	1185
AD-53833.1	A-110706.1	CfuGfgAfuGfcCfaUfuUfcUfaGf cCfaGfaAfl96	635	2977	A-109567.2	uUfuUfgGfcUfaGfaugCfcAfu CfcAfgsAfsa	1186
AD-53834.1	A-110714.1	AfgUfgAfgGfcUfgGfgAfaGf gGfgAfaAfl96	636	3357	A-109583.2	uUfuCfcCfcUfuCfccaGfcCfu CfaCfusGfsu	1187
AD-53835.1	A-110722.1	AfuCfuUfuUfgGfUfuUfgUf cCfuCfuUfl96	637	3557	A-109599.2	aAfgAfgGfaCfaGfaccCfaAfa AfgAfusAfsa	1188
AD-48399.1	A-100981.1	CfaCfuUfaCfcGfuGfaGfuAfc UfuCfgAfl96	638		A-100982.1	uCfgAfaGfuAfcUfcAfgCfgUfa AfgUfgsAfsu	1189
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCf uUfuUfgUfl96	639	3603	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1190
AD-53815.4	A-110695.4	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCf uUfuUfgUfl96	640	3603	A-109545.5	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1191
AD-56633.1	A-115520.2	cuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfu UfuUfgUfl96	641	3603	A-109545.6	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1192
AD-56617.1	A-115535.1	CfuagAfcCfuGfUfuUfgCfu UfuUfgUfl96	642	3603	A-109545.7	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1193
AD-56623.1	A-115536.1	CfuagAfcCfuGfUfuUfgcu UfuUfgul96	643	3603	A-109545.8	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1194
AD-56629.1	A-115537.1	CfuagAfcuGfUfuUfgcuUf uUfgul96	644	3603	A-109545.9	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1195
AD-56635.1	A-115538.1	CfuagAfcuGfUfuUfgcuUf uugul96	645	3603	A-109545.10	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1196
AD-56641.1	A-115539.1	CfuagaccuGfUfuUfgcuuuu gul96	646	3603	A-109545.11	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1197
AD-56625.1	A-115542.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl96	647	3603	A-109545.12	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1198
AD-56631.1	A-115543.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl96	648	3603	A-109545.13	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1199

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56637.1	A-115544.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	649	3603	A-109545.14	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1200
AD-56643.1	A-115545.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	650	3603	A-109545.15	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1201
AD-56649.1	A-115546.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	651	3603	A-109545.16	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1202
AD-56655.1	A-115547.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	652	3603	A-109545.17	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1203
AD-56615.1	A-110695.5	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	653	3603	A-115519.1	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1204
AD-56621.1	A-115520.1	cuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	654	3603	A-115519.2	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1205
AD-56627.1	A-115521.1	cuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	655	3603	A-115519.3	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1206
AD-56639.1	A-115520.3	cuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	656	3603	A-115522.1	ACfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1207
AD-56645.1	A-110695.6	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	657	3603	A-115522.2	ACfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1208
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	658	3603	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1209
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	659	3603	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1210
AD-56616.1	A-115523.3	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	660	3603	A-115526.1	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1211
AD-56622.1	A-115527.1	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	661	3603	A-115526.2	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1212
AD-56628.1	A-115527.2	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	662	3603	A-115528.1	(iA)caAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1213
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgUfl96	663	3603	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1214

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56640.1	A-115529.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuUfgUfL96	664	3603	A-115531.1	aCfaaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsAb	1215
AD-56646.1	A-115529.3	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuUfgUfL96	665	3603	A-115532.1	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfu AfgsAfsAb	1216
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuugUfL96	666	3603	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfu AfgsAfsAb	1217
AD-56611.1	A-115533.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuugUfL96	667	3603	A-115534.1	(IA)caAfaAfgcaAfaaacAfgGfu CfuAfgsAfsAb	1218
AD-56647.1	A-110695.7	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuUfgUfL96	668	3603	A-115540.1	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1219
AD-56653.1	A-115535.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfu UfuUfgUfL96	669	3603	A-115540.2	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1220
AD-56612.1	A-115536.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcu UfuUfgul96	670	3603	A-115540.3	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1221
AD-56618.1	A-115537.2	CfuagAfcuGfUfUfuUfgcuUf uUfgul96	671	3603	A-115540.4	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1222
AD-56624.1	A-115538.2	CfuagAfcuGfUfUfuugcuUf uugul96	672	3603	A-115540.5	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1223
AD-56630.1	A-115539.2	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuu gul96	673	3603	A-115540.6	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf uAfgsasa	1224
AD-56636.1	A-110695.8	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf uUfuUfgUfL96	674	3603	A-115541.1	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgguCf uAfgsasa	1225
AD-56642.1	A-115535.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfu UfuUfgUfL96	675	3603	A-115541.2	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgguCf uAfgsasa	1226
AD-56648.1	A-115536.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcu UfuUfgul96	676	3603	A-115541.3	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgguCf uAfgsasa	1227
AD-56654.1	A-115537.3	CfuagAfcuGfUfUfuUfgcuUf uUfgul96	677	3603	A-115541.4	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgguCf uAfgsasa	1228
AD-56613.1	A-115538.3	CfuagAfcuGfUfUfuugcuUf uugul96	678	3603	A-115541.5	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgguCf uAfgsasa	1229

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56619.1	A-115539.3	CfuagaccuGfUfuugcuuuu gul.96	679	3603	A-115541.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCf uAfgsasa	1230
AD-56614.1	A-110695.9	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCf uUfuUfgUfl.96	680	3603	A-115548.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1231
AD-56620.1	A-115542.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	681	3603	A-115548.2	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1232
AD-56626.1	A-115543.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	682	3603	A-115548.3	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1233
AD-56632.1	A-115544.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	683	3603	A-115548.4	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1234
AD-56638.1	A-115545.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	684	3603	A-115548.5	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1235
AD-56644.1	A-115546.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	685	3603	A-115548.6	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1236
AD-56650.1	A-115547.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	686	3603	A-115548.7	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfU fCfuAfgsAfsa	1237
AD-56656.1	A-110695.10	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCf uUfuUfgUfl.96	687	3603	A-115549.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1238
AD-56662.1	A-115542.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	688	3603	A-115549.2	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1239
AD-56668.1	A-115543.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	689	3603	A-115549.3	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1240
AD-56673.1	A-115544.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	690	3603	A-115549.4	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1241
AD-56678.1	A-115545.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	691	3603	A-115549.5	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1242
AD-56683.1	A-115546.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	692	3603	A-115549.6	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1243
AD-56688.1	A-115547.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfuUfgC fuUfuUfgUfl.96	693	3603	A-115549.7	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGf UfCfuAfgsAfsa	1244

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56667.1	A-115550.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	694	3603	A-115551.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1245
AD-56668.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	695	3603	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1246
AD-56669.1	A-115554.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	696	3603	A-115555.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1247
AD-56674.1	A-115556.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	697	3603	A-115557.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1248
AD-56679.1	A-115558.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	698	3603	A-115559.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1249
AD-56684.1	A-115560.1	CfuAfgaccCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	699	3603	A-115561.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1250
AD-56689.1	A-115535.4	CfuagAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	700	3603	A-115562.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1251
AD-56693.1	A-115520.4	cuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	701	3603	A-115563.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1252
AD-56688.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	702	3603	A-115565.1	aCfaaaaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1253
AD-56664.1	A-115566.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	703	3603	A-115567.1	aCfaAfaaagCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1254
AD-56670.1	A-115568.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	704	3603	A-115569.1	aCfaAfaAfgcaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1255
AD-56680.1	A-115572.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	705	3603	A-115573.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccagGfuCfuAfgsAfsa	1256
AD-56685.1	A-115574.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	706	3603	A-115575.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgguCfuAfgsAfsa	1257
AD-56690.1	A-115542.4	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	707	3603	A-115576.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1258
AD-56694.1	A-115577.1	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	708	3603	A-115578.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuagsAfsa	1259

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56659.1	A-110695.12	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	709	3603	A-115579.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1260
AD-56665.1	A-115580.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	710	3605	A-115581.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1261
AD-56671.1	A-115582.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	711	3605	A-115583.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1262
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	712	3605	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1263
AD-56681.1	A-115586.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	713	3605	A-115587.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1264
AD-56686.1	A-115588.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	714	3605	A-115589.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1265
AD-56691.1	A-115590.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	715	3605	A-115591.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1266
AD-56695.1	A-115592.1	AfgacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	716	3605	A-115593.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1267
AD-56660.1	A-115594.1	agAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	717	3605	A-115595.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuUfsAfsfg	1268
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	718	3605	A-115597.1	aCfaaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1269
AD-56672.1	A-115598.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	719	3605	A-115599.1	aCfaAfaagCfaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1270
AD-56677.1	A-115600.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	720	3605	A-115601.1	aCfaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfusAfsfg	1271
AD-56682.1	A-115602.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	721	3605	A-115603.1	aCfaAfaAfgCfaaaaacAfgGfuCfusAfsfg	1272
AD-56687.1	A-115604.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	722	3605	A-115605.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacagGfuCfusAfsfg	1273
AD-56692.1	A-115606.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	723	3605	A-115607.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgguCfusAfsfg	1274

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56696.1	A-115608.1	AfGfAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	724	3605	A-115609.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfucusAfsG	1275
AD-56661.1	A-115580.2	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	725	3605	A-115610.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasG	1276
AD-56667.1	A-115611.1	gAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	726	3605	A-115612.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfausa	1277
AD-53806.11	A-110717.10	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	727	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1278
AD-53806.13	A-110717.11	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	728	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1279
AD-53806.12	A-110717.12	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	729	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1280
AD-53806.5	A-110717.4	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	730	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1281
AD-53806.6	A-110717.5	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	731	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1282
AD-53806.7	A-110717.6	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	732	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1283
AD-53806.8	A-110717.7	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	733	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1284
AD-53806.9	A-110717.8	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	734	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1285
AD-53806.10	A-110717.9	CfaAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	735	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1286
AD-56979.1	A-116393.1	caAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	736	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1287
AD-56979.2	A-116393.2	caAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	737	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1288
AD-56975.3	A-116394.1	(iC)aAfgCfaGfaCfaAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	738	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfGscfsu	1289

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56975.4	A-116394.2	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	739	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1290
AD-56975.5	A-116394.3	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	740	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1291
AD-56975.1	A-116394.4	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	741	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1292
AD-56975.2	A-116394.5	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	742	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1293
AD-56983.1	A-116400.1	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	743	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1294
AD-56983.2	A-116400.2	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	744	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1295
AD-56983.3	A-116400.3	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	745	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1296
AD-56983.4	A-116400.4	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	746	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1297
AD-56983.5	A-116400.5	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	747	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1298
AD-56977.3	A-116406.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	748	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1299
AD-56977.1	A-116406.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	749	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1300
AD-56977.2	A-116406.3	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUflL96	750	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1301
AD-56976.1	A-116407.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUflL96	751	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1302
AD-56976.2	A-116407.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUflL96	752	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1303
AD-56980.1	A-116408.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuUfuUflL96	753	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1304

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56980.2	A-116408.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUf uUfuUfL96	754	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1305
AD-56984.1	A-116409.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUf uuuUfL96	755	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1306
AD-56984.2	A-116409.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUf uuuUfL96	756	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1307
AD-56987.1	A-116410.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUf uuuuL96	757	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1308
AD-56987.2	A-116410.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUf uuuuL96	758	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1309
AD-56991.1	A-116415.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucuu uuuuL96	759	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1310
AD-56993.1	A-116416.1	CfaagcagaCfAfUfuUfaucuu uuuL96	760	3544	A-109589.16	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1311
AD-56995.1	A-116417.1	CfaagcagaCfAfUfuuaucuuu uul96	761	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1312
AD-56978.1	A-116418.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaU fcUfuUfuUfL96	762	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1313
AD-56978.2	A-116418.2	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaU fcUfuUfuUfL96	763	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1314
AD-56981.1	A-116419.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUf UfcUfuUfuUfL96	764	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1315
AD-56985.1	A-116420.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUf UfcUfuUfuUfL96	765	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1316
AD-56988.1	A-116421.1	CfaAfGfCfAfGfCfAfUfuUfA fUfCfUfuUfuUfL96	766	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1317
AD-56988.2	A-116421.2	CfaAfGfCfAfGfCfAfUfuUfA fUfCfUfuUfuUfL96	767	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1318
AD-56988.3	A-116421.3	CfaAfGfCfAfGfCfAfUfuUfA fUfCfUfuUfuUfL96	768	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfgsCfsu	1319

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-56982.1	A-116426.1	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	769	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1320
AD-56982.2	A-116426.2	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	770	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1321
AD-56986.1	A-116428.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	771	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1322
AD-56986.2	A-116428.2	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	772	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1323
AD-56989.1	A-116430.1	CfaAfgCfaGfacAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	773	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1324
AD-56990.1	A-116432.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	774	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1325
AD-56992.1	A-116434.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfl96	775	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1326
AD-56992.2	A-116434.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfl96	776	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1327
AD-56994.1	A-116436.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfl96	777	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1328
AD-56994.2	A-116436.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfl96	778	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1329
AD-56996.1	A-116438.1	caegCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	779	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1330
AD-57001.1	A-116440.1	CfaAfgcagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	780	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1331
AD-57007.1	A-116442.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuuuaUfcUfuUfuUfl96	781	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1332
AD-57013.1	A-116444.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucuuUfuUfl96	782	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1333
AD-57019.1	A-116446.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfl96	783	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1334

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-57022.1	A-116448.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	784	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1335
AD-57025.1	A-116449.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	785	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1336
AD-56997.1	A-116450.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	786	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1337
AD-57002.1	A-116452.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	787	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1338
AD-57008.1	A-116453.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	788	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1339
AD-57014.1	A-116454.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	789	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1340
AD-57020.1	A-116455.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	790	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1341
AD-57020.2	A-116455.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	791	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1342
AD-57026.1	A-116457.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfl96	792	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1343
AD-57003.1	A-116460.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuuaUfcUfuUfuUfl96	793	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1344
AD-57009.1	A-116462.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	794	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1345
AD-57015.1	A-116464.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	795	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1346
AD-57023.1	A-116467.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaucUfuUfuUfl96	796	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1347
AD-57027.1	A-116469.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuuaUfcUfuUfuUfl96	797	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1348
AD-56998.1	A-116471.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfl96	798	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1349

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-57004.1	A-116473.1	CfaAfgcaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	799	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1350
AD-57010.1	A-116475.1	CfaagCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	800	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1351
AD-57016.1	A-116477.1	caAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	801	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1352
AD-56999.2	A-116479.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	802	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1353
AD-56999.1	A-116479.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	803	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1354
AD-57021.1	A-116481.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	804	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1355
AD-57024.1	A-116483.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	805	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1356
AD-57005.1	A-116486.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	806	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1357
AD-57011.1	A-116488.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	807	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1358
AD-57017.1	A-116490.1	CfaAfgCfagaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	808	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1359
AD-57000.2	A-116492.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaUfuUfaUfcUf(Teo)UfL96	809	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1360
AD-57000.3	A-116492.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaUfuUfaUfcUf(Teo)UfL96	810	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1361
AD-57000.1	A-116492.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaUfuUfaUfcUf(Teo)UfL96	811	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1362
AD-57006.2	A-116494.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaUfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Teo)UfL96	812	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfsgCfsu	1363

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-57006.3	A-116494.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaF UfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Te o)Uf(Teo)UfL96	813	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfsgCfsu	1364
AD-57006.1	A-116494.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaF UfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Te o)Uf(Teo)UfL96	814	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfsgCfsu	1365
AD-57012.1	A-116498.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaF UfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)U bL96	815	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfsgCfsu	1366
AD-57018.1	A-116500.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfaF UfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Te o)Uf(Teo)UblL96	816	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfg CfuUfsgCfsu	1367
AD-53815.1		CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgC fuUfuUfgUflL96	817	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfu CfuAfgsAfsa	1368
AD-57928.40		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgC fuUfuUfgUflL96	818	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1369
AD-59182.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgC fuuuugulL96	819	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1370
AD-59184.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgC fuuuugulL96	820	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1371
AD-59186.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgC fuuuugulL96	821	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1372
AD-59171.13		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCf uuuugulL96	822	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1373
AD-59176.7		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcu uuugulL96	823	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1374
AD-59170.7		CfsusagacCfuGfuuuugCfu uuugulL96	824	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1375
AD-59175.7		CfsusagacCfuGfuuuugcuu uuugulL96	825	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1376
AD-59179.7		csusagacCfuGfuuuugcuu uugulL96	826	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgG fuCfuAfgsasa	1377

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59218.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	827	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1378
AD-59222.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuugL96	828	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1379
AD-59226.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuugL96	829	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1380
AD-59230.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	830	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1381
AD-59235.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	831	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1382
AD-59207.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	832	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1383
AD-59211.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuugL96	833	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1384
AD-59215.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuugL96	834	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1385
AD-59219.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	835	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1386
AD-59223.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	836	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1387
AD-59181.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfUfgCfuUfuUfUfgUfL96	837	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1388
AD-59172.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfUfgCfuUfuUfUfgUfL96	838	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1389
AD-59177.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfUfgCfsuUfUfUfUfgUfL96	839	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1390
AD-59180.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfUfgCfsuUfUfUfUfgUfL96	840	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1391
AD-59183.5		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfUfgCfuUfuUfUfUfgUfL96	841	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1392

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59185.5	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfsl96	842	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1393	
AD-59173.5	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuug CfuuuugsuL96	843	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1394	
AD-59232.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	844	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1395	
AD-59236.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	845	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1396	
AD-59216.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfsgUfL96	846	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1397	
AD-59220.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfsgUfL96	847	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1398	
AD-59224.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfsuUfsgUfL96	848	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1399	
AD-59228.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfsuUfsgUfL96	849	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1400	
AD-59233.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfsgUfL96	850	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1401	
AD-59237.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfsgUfL96	851	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1402	
AD-59209.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuug CfuuuugsuL96	852	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1403	
AD-59208.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	853	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsusAfgsasa	1404	
AD-59212.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	854	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1405	
AD-59210.1	csusAGAccuGuuuuGcuuuu uGuL96	855	3601		AscsAAAAAGcAAAAAcAGGuc uAGsasa	1406	
AD-59214.1	AsGsAccuGuuuuGcuuuuG uL96	856	3603		AscsAAAAAGcAAAAAcAGGuc usAsG	1407	

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59227.1		CfsusAfgAfccuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	857	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfcuuAfgsasa	1408
AD-59231.1		CfsusAfgAfccuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	858	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfcuuAfgsasa	1409
AD-59198.3		(C3m)usAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	859	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1410
AD-59200.3		(C3m)(U3m)AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	860	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1411
AD-59203.3		(m5Cam)usAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	861	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1412
AD-59204.3		(m5Cam)(Tam)AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	862	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1413
AD-59188.3		(m5Cams)(Tams)AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	863	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1414
AD-59191.3		(m5Cams)usAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	864	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1415
AD-59213.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	865	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1416
AD-59217.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	866	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfg(G3m)(A3m)a	1417
AD-59221.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	867	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgs(Aam)a	1418
AD-59225.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	868	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfg(Gam)(Aam)a	1419
AD-59229.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	869	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgs(Aams)a	1420
AD-59234.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	870	3601		asCfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfg(Gams)(Aams)a	1421
AD-59238.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	871	3601		(A3m)CfsaAfaAfaGfcAfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1422

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59241.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	872	3601		as(C3m)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1423
AD-59245.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	873	3601		(Aam)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1424
AD-59250.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	874	3601		as(m5Cam)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1425
AD-59246.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	875	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1426
AD-59253.2		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	876	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1427
AD-59242.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	877	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1428
AD-59253.1		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	878	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1429
AD-59258.1		usasgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	879	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1430
AD-59251.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfuUfgUfL96	880	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfg	1431
AD-59256.1		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	881	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAf	1432
AD-59260.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	882	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1433
AD-59248.1		gsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	883	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1434
AD-59247.1		gsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	884	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1435
AD-59252.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	885	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1436
AD-59257.1		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	886	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1437

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59261.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	887	3603		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasg	1438
AD-59262.1		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	888	3603		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasg	1439
AD-59265.1		csusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	889	3603		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasg	1440
AD-59196.13		usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	890	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1441
AD-59189.11		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	891	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1442
AD-59190.3		usCfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	892	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1443
AD-59192.3		UfsusCfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	893	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1444
AD-59240.1		CfesusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	894	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1445
AD-59244.1		CfesusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	895	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1446
AD-59202.7		(C3m)usagaccguuuuugcuuuuugL96	896	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1447
AD-59195.5		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	897	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1448
AD-59249.1		CfesusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuuugL96	898	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1449
AD-59254.1		CfesusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	899	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1450
AD-59259.1		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuugL96	900	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1451
AD-59264.1		(C3m)usagaccguuuuugcuuuuugL96	901	3601		asCfisaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1452

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
AD-59264.2		(C3m)usagaccuuguuugcuu uuguL96	902	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1453
AD-59255.1		CsusagaccuGfUfuugcuu uuguL96	903	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1454
AD-57928.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	904	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1455
AD-58893.1		CfsuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	905	3601		asCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgasa	1456
AD-58894.1		CfusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	906	3601		aCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsaa	1457
AD-58895.1		CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	907	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1458
AD-58896.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	908	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgaa	1459
AD-58897.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	909	3601		asCfsasAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1460
AD-58898.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	910	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1461
AD-58899.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	911	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1462
AD-58900.1		CfsasAfgCfaGfaCfaUfuUfgGfuUfuUfgUflL96	912	NA		asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfGfuCfuUfgscsu	1463
AD-58902.1		UfsusUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUflL96	913	3597		asAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfgsasa	1464
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	914			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasg	1465
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	915			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusasg	1466
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	916			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1467

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		(A3mx)gAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	917			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1468
		(A3mx)gAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	918			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1469
		(A3mx)gAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	919			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1470
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	920			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1471
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	921			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)(A3mx)a	1472
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	922			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1473
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	923			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1474
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	924			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1475
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	925			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1476
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	926			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1477
		(Chd)susAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	927			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1478
		(phe)CfsuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	928			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1479
		(phe)CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	929			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1480
		(pshe)CfsuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	930			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1481
		(pshe)CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	931			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1482

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		AfsgsAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	932			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAf gGfuCfusasg	1483
		AfsgsAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	933			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAf gGfuCfu(A3mx)g	1484
		Cfs(Uhd)saAfgAfcCfuGfUf uUfgCfuUfuUfgUfl96	934			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1485
		CfsusAfgAfc(Chd)CfuGfUf uUfgCfuUfuUfgUfl96	935			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1486
		CfsusAfgAfc(Chd)uGfUfUf uUfgCfuUfuUfgUfl96	936			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1487
		CfsusAfgAfcCf(Uhd)GfUf uUfgCfuUfuUfgUfl96	937			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1488
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUf(Uhd)UfgCfuUfuUfgUfl96	938			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1489
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUf(Ggn)CfuUfuUfgUfl96	939			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1490
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUf(Cgn)uUfuUfgUfl96	940			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1491
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUf(Chd)uUfuUfgUfl96	941			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1492
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfCf(Tgn)uUfuUfgUfl96	942			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1493
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfCf(Uhd)uUfuUfgUfl96	943			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1494
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfCfu(Tgn)uUfgUfl96	944			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1495
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfCfuUf(Tgn)UfgUfl96	945			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1496
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfCfuUf(Uhd)UfgUfl96	946			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1497

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfu(Tgn)gUfl96	947			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1498
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfu(Uhd)gUfl96	948			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1499
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUf(Ggn)Ufl96	949			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1500
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfg(Tgn)L96	950			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1501
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfg(Uhd)L96	951			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1502
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	952			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1503
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	953			(Agn)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1504
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	954			(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1505
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	955			P(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1506
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	956			as(Cgn)AfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1507
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	957			asCfs(Agn)AfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1508
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	958			asCfsa(Agn)AfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1509
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	959			asCfsaAf(Agn)AfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1510
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	960			asCfsaAfa(Agn)gCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1511
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUfl96	961			asCfsaAfaAf(Ggn)CfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1512

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	962			asCfsaAfaAfg(Cgn)aAfaaacAf gGfuCfuAfgsasa	1513
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	963			asCfsaAfaAfgCf(Agn)Afaaca fgGfuCfuAfgsasa	1514
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	964			asCfsaAfaAfgCfa(Agn)aacAf gGfuCfuAfgsasa	1515
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	965			asCfsaAfaAfgCfaAf(Agn)aca fgGfuCfuAfgsasa	1516
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	966			asCfsaAfaAfgCfaAfa(Agn)ca fgGfuCfuAfgsasa	1517
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	967			asCfsaAfaAfgCfaAfaa(Cgn)A fgGfuCfuAfgsasa	1518
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	968			asCfsaAfaAfcCfaAfaaacAfGfu CfuAfgsasa	1519
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	969			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfGf uCfuAfg(A3mx)a	1520
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	970			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfGf uCfuAfgs(A3mx)a	1521
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	971			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfGf uCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1522
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	972			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaacAf gGfuCfuAfgsasa	1523
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	973			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaaac AfgGfuCfuAfgsasa	1524
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	974			P(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaac AfgGfuCfuAfgsasa	1525
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	975			a(C3mx)aAfaAfgCfaAfaaacAf gGfuCfuAfgsasa	1526
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl96	976			as(C3mx)aAfaAfgCfaAfaaacAf gGfuCfuAfgsasa	1527

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	977			(A3mx)(C3mx)aAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1528
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	978			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1529
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	979			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1530
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	980			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfg(G3mx)(A3mx)a	1531
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	981			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsaa(phe)	1532
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	982			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgaaas(phe)	1533
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	983			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgaa(phe)	1534
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	984			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsaa(phe)	1535
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	985			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsaa(phe)	1536
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	986			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfga(phe)	1537
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	987			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfu(Uhd)CfuAfgsasa	1538
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	988			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCf(Uhd)Afgsasa	1539
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	989			asCfsaAfaAfg(Chd)aAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1540
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	990			asCfsaAfaagCfaAfaaacAfgGfucuAfgsasa	1541
		CfsusAfgAfcCfuGfUfufuUfg CfuUfuUfgUfl.96	991			asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	1542

Nombre del dúplex	Nombre del oligo sentido	Secuencia del oligo sentido	SEC ID N°:	Posición con respecto a NM_174936.3	Nombre del oligo antisentido	Secuencia del oligo antisentido	SEC ID N°:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuUfgUL96	992			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfu cuAfgsasa	1543
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuugUfl.96	993			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1544
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuugUfl.96	994			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfu cuAfgsasa	1545
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuugUL96	995			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1546
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg CfuUfuugUL96	996			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfu cuAfgsasa	1547
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg cuuuugUfl.96	997			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1548
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg cuuuugUfl.96	998			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfu cuAfgsasa	1549
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg cuuuugUL96	999			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1550
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg cuuuugUL96	1000			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfu cuAfgsasa	1551
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg UfuUfuUfgUfl.96	1001			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1552
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfi CfuUfuUfiUfl.96	1002			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1553
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfi CfuUfuUfiUfl.96	1003			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfgGf uCfuAfgsasa	1554
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfi CfuUfuUfiUfl.96	1004			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfgGfu CfuAfisasa	1555
		CfsusAfiAfcCfuGfUfUfuUfiC fuUfuUfiUfl.96	1005			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfgGfu CfuAfisasa	1556

Ejemplo 2. Cribado *in vitro* e *in vivo*.

Se evaluó un subconjunto de estos dúplex para la eficacia en ensayos de captación libre de dosis única en hepatocitos de mono cinomolgo. Brevemente, se trataron hepatocitos de mono cinomolgo primarios (PCH) con los dúplex de ARNip modificados conjugados a tres concentraciones, 500 nM, 100 nM y 10 nM. Los ensayos de captación libre de 100 nM y 10 nM se realizaron dos veces y los datos se representan como mensajero promedio que queda con respecto al control +/- la desviación estándar (DE). El cribado a 500 nM se realizó una única vez. La Tabla 3 muestra los resultados de estos ensayos.

Tabla 3. Cribado de eficacia de PCSK9 por captación libre en hepatocitos de mono cinomolgo primarios.

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-48399	1.08	1.03	0.98	0.09	0.02
AD-48399	0.97	0.95	1.10	0.03	0.09
AD-48399	0.89	0.98	1.02	0.06	0.06
AD-48399	1.04	1.00	1.01	0.02	0.08
AD-48399	0.92	1.03	0.96	0.02	0.09
AD-48399	1.13	1.03	0.96	0.05	0.01
AD-48400	0.48	0.63	0.90	0.04	0.00
AD-48400.4	0.65	0.78	0.89	0.14	0.13
AD-53649.1	0.96	0.96	1.14	0.02	0.07
AD-53650.1	0.97	0.92	1.15	0.01	0.06
AD-53651.1	1.02	0.98	1.15	0.13	0.10
AD-53652.1	0.83	0.89	1.14	0.20	0.05
AD-53653.1	0.85	0.95	1.26	0.04	0.07
AD-53654.1	0.84	0.93	1.19	0.02	0.13
AD-53656.1	0.92	0.92	1.07	0.05	0.03
AD-53657.1	0.92	0.89	1.02	0.05	0.03
AD-53658.1	0.89	0.83	0.97	0.04	0.14
AD-53659.1	0.79	0.82	1.05	0.06	0.13
AD-53660.1	0.89	0.86	0.98	0.07	0.07
AD-53661.1	0.92	1.03	1.07	0.02	0.04
AD-53663.1	0.88	0.90	1.08	0.03	0.02
AD-53664.1	0.95	0.86	1.00	0.09	0.13
AD-53665.1	0.92	0.91	1.05	0.01	0.13
AD-53666.1	0.73	0.80	0.95	0.08	0.02
AD-53667.1	0.95	0.96	1.12	0.06	0.03
AD-53668.1	1.03	0.89	1.17	0.03	0.12

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53669.1	1.12	0.90	1.05	0.01	0.15
AD-53670.1	0.85	0.88	1.00	0.06	0.06
AD-53671.1	0.87	0.90	0.93	0.02	0.04
AD-53672.1	0.87	0.86	0.95	0.04	0.16
AD-53674.1	0.69	0.75	0.92	0.08	0.02
AD-53675.1	0.99	0.92	1.17	0.11	0.06
AD-53676.1	0.90	0.87	1.10	0.03	0.08
AD-53677.1	1.22	0.86	1.12	0.10	0.04
AD-53678.1	1.01	0.98	1.03	0.03	0.12
AD-53679.1	0.96	0.85	1.02	0.04	0.11
AD-53680.1	1.21	0.94	0.99	0.03	0.01
AD-53681.1	1.02	0.94	1.01	0.01	0.11
AD-53682.1	0.98	0.90	1.01	0.06	0.11
AD-53683.1	0.95	0.90	1.01	0.02	0.08
AD-53684.1	1.14	1.01	1.01	0.09	0.07
AD-53685.1	0.96	0.92	1.03	0.00	0.07
AD-53687.1	1.31	0.91	1.02	0.02	0.11
AD-53688.1	0.90	0.95	0.96	0.03	0.03
AD-53689.1	0.97	0.95	1.05	0.04	0.07
AD-53690.1	0.82	0.97	0.99	0.13	0.08
AD-53691.1	0.99	1.01	0.97	0.01	0.12
AD-53692.1	1.11	0.91	1.00	0.04	0.03
AD-53693.1	1.02	0.96	1.02	0.04	0.10
AD-53694.1	1.12	0.98	0.97	0.07	0.06
AD-53695.1	0.97	1.04	0.94	0.11	0.08
AD-53696.1	0.85	0.91	1.23	0.10	0.01
AD-53697.1	0.89	0.91	1.06	0.03	0.00
AD-53698.1	0.90	0.86	1.15	0.06	0.01
AD-53699.1	0.84	0.85	1.07	0.00	0.03
AD-53700.1	0.93	1.02	1.21	0.02	0.15
AD-53701.1	1.01	0.96	1.12	0.00	0.17
AD-53702.1	0.95	0.94	1.06	0.05	0.15

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53703.1	0.82	0.85	1.04	0.07	0.13
AD-53704.1	0.92	0.97	0.94	0.04	0.02
AD-53705.1	0.96	0.98	1.00	0.11	0.15
AD-53706.1	0.90	0.97	1.03	0.01	0.20
AD-53707.1	0.86	0.98	1.11	0.14	0.24
AD-53708.1	1.10	0.94	1.05	0.02	0.15
AD-53709.1	0.79	0.84	1.08	0.01	0.18
AD-53710.1	1.03	0.91	1.06	0.01	0.09
AD-53711.1	0.90	0.90	0.99	0.00	0.28
AD-53712.1	0.97	0.92	0.97	0.00	0.12
AD-53713.1	0.98	0.93	1.07	0.01	0.16
AD-53714.1	1.09	0.86	0.99	0.03	0.09
AD-53715.1	1.04	0.83	0.94	0.06	0.06
AD-53716.1	0.82	0.85	1.02	0.05	0.14
AD-53717.1	0.98	0.94	0.98	0.11	0.12
AD-53718.1	0.89	1.04	1.01	0.18	0.01
AD-53719.1	0.98	1.05	1.05	0.06	0.17
AD-53720.1	1.02	0.88	1.08	0.01	0.15
AD-53721.1	0.88	0.95	1.03	0.07	0.11
AD-53722.1	0.98	0.95	1.01	0.06	0.12
AD-53723.1	0.89	0.89	1.02	0.10	0.06
AD-53724.1	0.98	0.93	1.00	0.13	0.01
AD-53725.1	1.04	1.05	1.09	0.19	0.11
AD-53726.1	0.87	0.88	0.88	0.00	0.02
AD-53727.1	0.82	0.92	1.02	0.05	0.13
AD-53728.1	0.86	0.93	1.06	0.03	0.08
AD-53729.1	0.86	0.81	1.02	0.12	0.03
AD-53730.1	1.01	0.95	1.02	0.07	0.01
AD-53731.1	0.99	0.98	1.00	0.08	0.07
AD-53732.1	0.93	0.86	1.01	0.12	0.11
AD-53733.1	1.06	1.02	1.08	0.05	0.06
AD-53734.1	0.95	0.93	1.04	0.12	0.05

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53735.1	1.00	0.93	1.01	0.02	0.06
AD-53736.1	0.90	1.09	1.16	0.05	0.01
AD-53737.1	0.94	0.93	1.00	0.02	0.09
AD-53738.1	0.93	0.79	0.93	0.03	0.01
AD-53739.1	1.11	0.90	0.90	0.05	0.00
AD-53740.1	0.86	0.92	0.97	0.08	0.01
AD-53741.1	0.96	0.84	0.92	0.00	0.07
AD-53742.1	1.03	0.93	1.03	0.04	0.06
AD-53743.1	0.92	0.98	1.05	0.08	0.14
AD-53744.1	0.95	1.02	1.03	0.08	0.12
AD-53745.1	0.81	0.99	1.11	0.10	0.18
AD-53746.1	0.65	0.83	1.04	0.07	0.16
AD-53747.1	0.82	0.88	1.02	0.05	0.13
AD-53748.1	0.46	0.59	0.72	0.06	0.07
AD-53749.1	0.93	0.90	1.04	0.12	0.16
AD-53750.1	0.90	1.02	0.97	0.02	0.10
AD-53751.1	0.92	0.87	1.02	0.19	0.16
AD-53752.1	0.73	0.88	0.99	0.06	0.18
AD-53753.1	0.87	0.97	1.06	0.07	0.19
AD-53754.1	0.43	0.58	0.72	0.10	0.05
AD-53755.1	1.01	0.99	1.03	0.03	0.02
AD-53757.1	0.98	0.91	1.07	0.05	0.13
AD-53758.1	0.63	0.73	0.92	0.05	0.00
AD-53759.1	0.91	0.92	0.99	0.02	0.08
AD-53760.1	0.51	0.67	0.80	0.03	0.12
AD-53761.1	0.89	1.07	1.10	0.11	0.18
AD-53762.1	1.06	1.00	0.96	0.12	0.10
AD-53763.1	0.95	1.10	1.00	0.07	0.09
AD-53764.1	0.99	0.94	0.99	0.05	0.16
AD-53765.1	0.92	0.87	0.86	0.09	0.11
AD-53766.1	0.75	0.78	0.86	0.09	0.14
AD-53767.1	1.01	1.02	0.97	0.05	0.18

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53768.1	0.89	1.07	0.97	0.09	0.15
AD-53769.1	0.89	1.11	0.95	0.05	0.11
AD-53770.1	0.76	1.01	0.98	0.01	0.12
AD-53771.1	0.70	0.74	0.84	0.06	0.12
AD-53772.1	0.72	0.83	0.85	0.04	0.11
AD-53773.1	0.96	1.00	0.98	0.05	0.07
AD-53774.1	0.75	0.92	1.01	0.06	0.14
AD-53776.1	0.78	0.94	0.97	0.11	0.08
AD-53777.1	0.67	0.68	0.74	0.11	0.01
AD-53778.1	0.74	0.73	0.92	0.13	0.14
AD-53779.1	1.00	0.98	0.95	0.14	0.04
AD-53780.1	0.90	0.92	0.98	0.12	0.05
AD-53781.1	0.84	0.95	1.00	0.17	0.06
AD-53782.1	0.87	0.92	0.90	0.11	0.02
AD-53783.1	0.71	0.79	0.78	0.14	0.03
AD-53784.1	0.68	0.82	0.86	0.10	0.10
AD-53785.1	1.10	0.96	0.96	0.09	0.07
AD-53786.1	0.98	0.89	0.95	0.20	0.14
AD-53787.1	1.23	0.93	1.00	0.11	0.21
AD-53788.1	0.95	0.90	0.94	0.17	0.08
AD-53789.1	0.55	0.60	0.78	0.09	0.08
AD-53790.1	0.70	0.91	1.04	0.08	0.16
AD-53791.1	0.47	0.67	0.92	0.12	0.09
AD-53792.1	0.52	0.75	0.89	0.06	0.04
AD-53793.1	0.88	1.03	1.07	0.20	0.09
AD-53794.1	0.85	1.00	1.09	0.17	0.22
AD-53795.1	0.58	0.71	1.00	0.10	0.12
AD-53796.1	0.62	0.78	0.96	0.07	0.12
AD-53797.1	0.72	0.78	0.93	0.12	0.10
AD-53798.1	0.50	0.55	0.76	0.08	0.03
AD-53799.1	0.98	0.92	1.10	0.11	0.21
AD-53800.1	0.59	0.65	0.87	0.15	0.14

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53801.1	0.81	0.84	1.05	0.14	0.18
AD-53802.1	0.68	0.79	1.03	0.13	0.13
AD-53803.1	0.51	0.53	0.77	0.09	0.05
AD-53804.1	0.94	0.86	1.05	0.15	0.15
AD-53805.1	0.95	0.93	1.03	0.12	0.19
AD-53806.1	0.38	0.45	0.78	0.05	0.12
AD-53807.1	0.85	0.95	1.15	0.09	0.24
AD-53808.1	0.81	0.85	0.93	0.08	0.11
AD-53809.1	0.50	0.62	0.77	0.00	0.12
AD-53810.1	0.84	0.82	0.98	0.16	0.22
AD-53811.1	0.94	0.95	1.00	0.10	0.11
AD-53812.1	0.61	0.76	0.97	0.14	0.22
AD-53813.1	0.67	0.76	0.94	0.01	0.15
AD-53814.1	0.58	0.67	0.84	0.11	0.19
AD-53815.1	0.49	0.50	0.72	0.09	0.17
AD-53816.1	0.82	0.91	0.93	0.08	0.10
AD-53817.1	0.92	0.94	1.07	0.13	0.36
AD-53818.1	0.83	0.99	0.99	0.07	0.41
AD-53819.1	0.61	0.75	0.88	0.24	0.16
AD-53820.1	0.71	0.81	0.92	0.17	0.04
AD-53821.1	0.56	0.54	0.68	0.13	0.05
AD-53822.1	1.24	0.88	1.05	0.12	0.17
AD-53823.1	1.03	0.86	0.99	0.11	0.18
AD-53824.1	0.76	0.73	0.93	0.16	0.11
AD-53825.1	0.57	0.63	0.82	0.18	0.04
AD-53826.1	0.54	0.51	0.78	0.08	0.07
AD-53827.1	0.99	0.91	1.05	0.12	0.08
AD-53828.1	0.69	0.77	0.87	0.09	0.16
AD-53829.1	0.72	0.91	0.95	0.11	0.16
AD-53830.1	0.48	0.73	0.76	0.11	0.01
AD-53831.1	0.97	0.92	1.00	0.22	0.25
AD-53832.1	0.68	0.63	0.81	0.15	0.02

ID del DÚPLEX	PCH 500 nM	PCH 100nM Promedio	PCH 10nM Promedio	PCH 100 nM DE	PCH 10 nM DE
AD-53833.1	0.92	0.90	0.84	0.20	0.03
AD-53834.1	1.15	0.93	0.86	0.16	0.02
AD-53835.1	0.88	0.79	0.81	0.18	0.03
PBS	0.90	1.02	0.99	0.04	0.15

Los dúplex de ARNip de PCSK9 modificados y conjugados también se evaluaron para la eficacia por ensayos de transfección en tres líneas celulares humanas. Se transfectaron ARNip de PCSK9 en tres líneas celulares diferentes, HeLa, Hep3B y HepG2 a dos dosis, 10 nM y 0.1 nM. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 4 y los datos se expresan como una fracción del mensajero que queda con respecto al control.

- 5 La Figura 1 muestra que hay una reproducibilidad general en la actividad de silenciamiento de los dúplex de PCSK9 entre los ensayos de captación libre y los ensayos de transfección.

Los valores de CI_{50} para los dúplex seleccionados por captación libre en células de cinomolgo y por transfección en células Hep3B se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Cribado de la eficacia de PCSK9 por transfección en líneas celulares humanas.

ID del DÚPLEX	HeLa, 10 nM	HeLa, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-48399	0.94	0.90	1.18	1.03	1.34	1.05
AD-48399	0.90	1.03	0.87	0.88	0.84	0.91
AD-48399	0.88	1.14	0.90	0.99	0.92	1.04
AD-48399	1.22	0.97	0.95	0.98	0.81	0.92
AD-48399	1.04	0.81	1.01	1.10	1.03	1.09
AD-48399	1.06	1.20	1.14	1.04	1.16	1.01
AD-48400	0.05	0.63	0.10	0.51	0.17	0.69
AD-48400.4	0.06	0.28	0.14	0.31	0.13	0.32
AD-53649.1	0.84	1.05	1.07	0.94	0.97	1.11
AD-53650.1	0.16	0.87	0.41	0.87	0.52	1.12
AD-53651.1	0.47	0.86	0.49	0.92	0.71	1.08
AD-53652.1	0.34	0.93	0.50	0.96	0.40	1.21
AD-53653.1	0.36	0.99	0.43	1.01	0.52	1.13
AD-53654.1	0.85	1.06	0.99	0.92	0.95	1.06
AD-53656.1	0.46	0.92	0.78	0.98	0.80	0.74
AD-53657.1	0.71	0.97	0.75	1.01	0.81	0.94
AD-53658.1	0.32	0.97	0.50	0.91	0.58	1.05
AD-53659.1	0.11	0.86	0.24	0.93	0.22	0.94
AD-53660.1	0.35	1.12	0.43	0.99	0.44	1.31

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53661.1	0.94	1.07	0.85	0.95	0.88	0.92
AD-53663.1	0.82	1.03	0.74	1.06	1.04	1.04
AD-53664.1	0.60	0.94	0.61	1.06	0.85	1.28
AD-53665.1	0.33	1.00	0.55	1.01	0.45	1.12
AD-53666.1	0.09	0.98	0.22	0.97	0.21	1.08
AD-53667.1	0.94	1.07	0.95	0.96	0.95	1.02
AD-53668.1	0.27	0.88	0.36	1.07	0.35	1.13
AD-53669.1	0.81	1.02	0.93	1.08	1.35	1.24
AD-53670.1	0.55	0.94	0.52	0.48	0.45	1.13
AD-53671.1	0.68	1.07	0.78	1.02	0.82	1.27
AD-53672.1	0.22	1.04	0.38	1.06	0.34	1.15
AD-53674.1	0.08	0.67	0.15	0.85	0.15	0.80
AD-53675.1	0.25	1.04	0.43	0.95	0.38	1.04
AD-53676.1	0.81	0.94	0.90	1.14	0.98	1.06
AD-53677.1	0.45	0.90	0.70	0.98	0.70	1.14
AD-53678.1	0.41	1.02	0.72	1.04	0.70	1.15
AD-53679.1	0.44	0.93	0.58	0.88	0.50	0.95
AD-53680.1	0.36	0.99	0.55	0.98	0.52	0.96
AD-53681.1	0.33	0.93	0.57	1.12	0.54	1.11
AD-53682.1	0.84	0.94	0.85	1.06	0.93	1.13
AD-53683.1	0.65	0.78	0.95	1.05	0.73	1.06
AD-53684.1	0.57	0.98	0.79	0.92	0.62	1.08
AD-53685.1	0.85	0.90	0.94	0.95	0.69	0.98
AD-53687.1	0.15	0.83	0.39	1.09	0.34	1.23
AD-53688.1	0.45	0.89	0.72	1.01	0.57	1.19
AD-53689.1	0.56	0.93	1.04	1.14	0.59	1.24
AD-53690.1	0.45	0.79	0.53	1.26	0.41	1.22
AD-53691.1	0.82	1.03	0.91	1.22	0.57	1.05
AD-53692.1	0.68	0.81	0.81	0.89	0.82	1.05
AD-53693.1	0.61	0.92	0.85	0.81	0.53	1.03
AD-53694.1	0.59	0.87	0.58	1.01	0.53	0.82

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53695.1	0.91	0.78	1.02	1.23	1.14	1.11
AD-53696.1	0.57	0.98	0.82	1.01	0.68	1.05
AD-53697.1	0.31	1.04	0.40	0.95	0.24	0.90
AD-53698.1	0.17	0.97	0.31	0.92	0.32	0.84
AD-53699.1	0.29	1.00	0.47	0.90	0.47	1.23
AD-53700.1	0.81	1.07	0.94	0.99	0.97	1.08
AD-53701.1	0.89	1.07	0.96	0.84	0.65	0.93
AD-53702.1	0.45	1.03	0.84	1.08	0.72	0.99
AD-53703.1	0.18	0.79	0.28	0.97	0.29	0.90
AD-53704.1	0.77	0.80	0.88	1.06	0.91	0.95
AD-53705.1	0.63	0.89	0.81	1.06	0.76	0.97
AD-53706.1	0.39	0.82	0.41	1.00	0.48	0.88
AD-53707.1	0.42	0.97	0.60	0.83	0.54	0.80
AD-53708.1	0.49	0.95	0.82	0.96	1.07	1.09
AD-53709.1	0.19	0.90	0.43	0.85	0.38	1.05
AD-53710.1	0.66	1.00	0.82	0.85	0.69	1.08
AD-53711.1	0.40	0.90	0.45	0.95	0.23	1.03
AD-53712.1	0.47	0.99	0.51	0.94	0.62	0.97
AD-53713.1	0.52	1.05	0.69	0.83	0.79	0.94
AD-53714.1	0.43	1.01	0.71	1.11	0.75	1.12
AD-53715.1	0.23	0.99	0.58	1.24	0.58	1.09
AD-53716.1	0.39	1.00	0.52	0.98	0.51	0.80
AD-53717.1	0.20	0.84	0.33	1.02	0.41	1.09
AD-53718.1	0.35	1.08	0.33	1.02	0.45	0.97
AD-53719.1	0.58	0.96	0.74	0.84	0.79	1.01
AD-53720.1	0.31	1.00	0.55	1.09	0.48	1.24
AD-53721.1	0.26	1.02	0.62	0.92	0.49	0.94
AD-53722.1	0.50	0.99	0.86	0.99	0.87	1.26
AD-53723.1	0.28	0.86	0.37	0.92	0.54	1.11
AD-53724.1	0.18	1.11	0.20	0.98	0.36	1.05
AD-53725.1	0.47	1.00	0.63	0.95	0.60	1.04

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53726.1	0.19	1.01	0.42	0.96	0.41	1.21
AD-53727.1	0.55	0.82	0.77	1.08	0.68	1.35
AD-53728.1	0.44	0.92	0.65	1.11	0.68	1.44
AD-53729.1	0.11	0.92	0.25	0.94	0.11	1.01
AD-53730.1	0.31	0.91	0.51	1.05	0.59	1.34
AD-53731.1	0.26	0.63	0.42	0.95	0.44	1.07
AD-53732.1	0.17	0.87	0.29	0.99	0.36	0.98
AD-53733.1	1.06	0.72	1.21	1.14	1.07	1.28
AD-53734.1	0.79	0.92	0.93	0.98	0.90	1.33
AD-53735.1	0.54	0.87	0.83	1.12	0.66	1.24
AD-53736.1	0.40	0.69	0.76	1.09	0.76	1.11
AD-53737.1	0.29	0.82	0.41	1.04	0.39	0.96
AD-53738.1	0.19	0.70	0.24	1.09	0.28	1.10
AD-53739.1	0.91	0.94	0.72	1.07	0.78	1.09
AD-53740.1	0.17	1.06	0.42	1.07	0.32	1.05
AD-53741.1	0.17	0.91	0.32	0.99	0.41	1.05
AD-53742.1	0.55	1.07	0.69	0.97	0.72	1.08
AD-53743.1	0.71	0.99	0.75	0.76	0.58	1.08
AD-53744.1	0.13	0.86	0.50	0.69	0.36	0.87
AD-53745.1	0.46	0.91	0.78	0.72	0.87	0.94
AD-53746.1	0.13	0.82	0.23	0.50	0.28	0.90
AD-53747.1	0.29	1.08	0.54	0.77	0.50	1.07
AD-53748.1	0.04	0.22	0.12	0.21	0.20	0.32
AD-53749.1	0.56	0.76	0.48	0.81	0.53	0.85
AD-53750.1	0.61	0.75	0.69	0.81	0.81	1.07
AD-53751.1	0.25	0.69	0.37	0.72	0.26	0.77
AD-53752.1	0.11	0.43	0.13	0.40	0.16	0.61
AD-53753.1	0.70	0.76	0.75	0.92	0.63	1.09
AD-53754.1	0.06	0.31	0.10	0.34	0.12	0.40
AD-53755.1	0.46	0.91	0.66	0.84	0.56	0.79
AD-53757.1	0.61	0.90	0.50	0.89	0.44	0.91

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53758.1	0.11	0.31	0.11	0.29	0.11	0.60
AD-53759.1	0.61	0.87	0.57	0.84	0.56	0.98
AD-53760.1	0.05	0.36	0.14	0.42	0.12	0.53
AD-53761.1	0.95	0.99	0.76	0.72	0.55	0.61
AD-53762.1	0.58	1.18	0.74	0.88	0.69	0.88
AD-53763.1	0.16	0.86	0.19	0.64	0.21	0.75
AD-53764.1	0.70	0.91	0.54	0.85	0.59	0.94
AD-53765.1	0.16	0.63	0.38	0.64	0.30	0.87
AD-53766.1	0.09	0.72	0.16	0.67	0.18	0.63
AD-53767.1	0.30	1.14	0.69	0.83	0.71	0.83
AD-53768.1	0.50	0.98	0.75	0.98	0.52	1.06
AD-53769.1	0.36	1.07	0.26	0.62	0.39	0.83
AD-53770.1	0.27	1.08	0.45	1.00	0.44	1.25
AD-53771.1	0.18	0.62	0.19	0.44	0.21	0.65
AD-53772.1	0.12	0.75	0.30	0.66	0.18	0.85
AD-53773.1	0.39	0.98	0.60	0.84	0.19	1.00
AD-53774.1	0.07	0.54	0.25	0.40	0.20	0.71
AD-53776.1	0.33	0.97	0.45	0.94	0.34	0.95
AD-53777.1	0.06	0.39	0.18	0.30	0.11	0.41
AD-53778.1	0.09	0.72	0.24	0.69	0.23	0.78
AD-53779.1	0.47	0.66	0.68	0.67	0.57	0.81
AD-53780.1	0.29	0.93	0.61	0.71	0.42	0.92
AD-53781.1	0.41	0.99	0.38	0.87	0.28	1.09
AD-53782.1	0.56	0.47	0.56	0.89	0.41	1.16
AD-53783.1	0.16	0.68	0.32	0.46	0.34	0.61
AD-53784.1	0.15	0.71	0.27	0.72	0.25	0.80
AD-53785.1	0.17	0.90	0.57	0.71	0.29	0.64
AD-53786.1	0.11	0.78	0.28	0.48	0.24	0.74
AD-53787.1	0.34	0.72	0.56	1.04	0.46	0.81
AD-53788.1	0.36	0.83	0.46	0.95	0.32	0.65
AD-53789.1	0.09	0.43	0.18	0.42	0.12	0.47

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53790.1	0.10	0.74	0.30	0.65	0.31	0.81
AD-53791.1	0.07	0.51	0.20	0.30	0.16	0.58
AD-53792.1	0.05	0.40	0.11	0.30	0.17	0.64
AD-53793.1	0.23	1.19	0.42	0.84	0.45	1.12
AD-53794.1	0.43	1.15	0.65	0.67	0.42	0.95
AD-53795.1	0.08	0.37	0.15	0.34	0.12	0.48
AD-53796.1	0.07	0.33	0.19	0.49	0.15	0.58
AD-53797.1	0.10	0.43	0.16	0.39	0.20	0.62
AD-53798.1	0.04	0.31	0.09	0.29	0.16	0.60
AD-53799.1	0.22	0.71	0.30	0.85	0.27	0.85
AD-53800.1	0.09	0.34	0.16	0.35	0.14	0.51
AD-53801.1	0.09	0.28	0.25	0.55	0.20	0.54
AD-53802.1	0.10	0.31	0.20	0.40	0.15	0.72
AD-53803.1	0.07	0.27	0.08	0.21	0.14	0.29
AD-53804.1	0.18	0.57	0.29	0.47	0.27	0.79
AD-53805.1	0.69	0.85	0.68	0.85	0.48	1.01
AD-53806.1	0.07	0.38	0.18	0.43	0.13	0.50
AD-53807.1	0.29	0.61	0.26	0.71	0.28	0.68
AD-53808.1	0.15	0.68	0.26	0.50	0.28	0.72
AD-53809.1	0.04	0.23	0.17	0.22	0.12	0.31
AD-53810.1	0.31	0.88	0.30	0.55	0.36	0.85
AD-53811.1	0.28	0.77	0.33	0.57	0.39	0.87
AD-53812.1	0.12	0.69	0.16	0.62	0.22	0.79
AD-53813.1	0.11	0.33	0.18	0.26	0.17	0.40
AD-53814.1	0.12	0.59	0.57	0.60	0.29	0.57
AD-53815.1	0.03	0.27	0.11	0.18	0.18	0.33
AD-53816.1	0.16	0.89	0.24	0.62	0.32	0.75
AD-53817.1	0.26	0.98	0.44	0.69	0.44	1.18
AD-53818.1	0.12	0.71	0.21	0.55	0.21	0.70
AD-53819.1	0.09	0.52	0.12	0.45	0.12	0.46
AD-53820.1	0.20	0.96	0.27	0.67	0.34	0.74

ES 2 657 608 T3

ID del DÚPLEX	Hela, 10 nM	Hela, 0.1 nM	Hep3b, 10 nM	Hep3b, 0.1 nM	HepG2, 10 nM	HepG2, 0.1 nM
AD-53821.1	0.04	0.29	0.10	0.23	0.13	0.29
AD-53822.1	0.54	1.05	0.60	0.91	0.48	0.96
AD-53823.1	0.21	0.76	0.41	0.59	0.33	0.85
AD-53824.1	0.16	0.78	0.40	0.51	0.36	0.70
AD-53825.1	0.05	0.40	0.12	0.31	0.24	0.73
AD-53826.1	0.04	0.34	0.10	0.21	0.20	0.34
AD-53827.1	0.40	1.11	0.40	0.84	0.31	1.15
AD-53828.1	0.17	0.51	0.23	0.55	0.17	1.14
AD-53829.1	0.06	0.71	0.21	0.58	0.24	1.21
AD-53830.1	0.07	0.27	0.06	0.30	0.15	0.43
AD-53831.1	0.09	0.56	0.21	0.39	0.16	0.95
AD-53832.1	0.08	0.52	0.26	0.31	0.11	0.76
AD-53833.1	1.04	1.05	0.74	1.24	0.60	1.58
AD-53834.1	0.70	1.14	0.71	0.85	0.38	1.47
AD-53835.1	0.11	0.43	0.33	0.35	0.09	0.53
PBS	0.67	1.13	0.90	0.90	0.99	0.99

Tabla 5. Valores de CI_{50} de PCSK9 para dúplex seleccionados por captación libre en células de mono cinomolgo y por transfección en la línea celular humana Hep3B.

Dúplex	Transfección	Captación libre
	CI_{50} , nM	CI_{50} , nM
AD-53806.1	0.07	18.00
AD-53748.1	0.06	16.88
AD-53815.1	0.05	39.21
AD-53809.1	0.05	571.00
AD-53821.1	0.05	55.41
AD-53830.1	0.08	ND
AD-53754.1	0.25	67.42
AD-53800.1	0.30	ND
AD-53798.1	0.04	ND
AD-53789.1	0.37	ND
AD-48400.4	0.23	ND

También se ensayó AD-48400 para la eficacia *in vivo* en ratones hembra que llevan un transgén de PCSK9 humano aleatoriamente insertado en el genoma sin rotura del gen PCSK9 endógeno. Brevemente, se inyectaron subcutáneamente ratones con una dosis única de 20 mg/kg en el día 0, una dosis única de 100 mg/kg en el día 0 y cinco dosis de 20 mg/kg en los días 0, 1, 2, 3, 4 y 5. Se recogió suero en los días -6, -3, 0, 1, 2, 3, 4 y 7 y la cantidad de proteína PCSK9 se determinó por ensayo de ELISA. Los resultados de estos análisis se representan en la Figura 2 y muestran que hay un efecto de dosis-respuesta con AD-48400 conjugado con GalNAc en las tres dosificaciones probadas.

Los seis dúplex más eficaces identificados por los cribados *in vitro* descritos anteriormente se evaluaron para eficacia *in vivo* y duración de la respuesta. Se inyectaron ratones PCSK9 transgénicos en los días 0, 1, 2, 3 y 4 con tanto 5 mg/kg como 25 mg/kg de AD-48400, AD-53830, AD-53806, AD-53815, AD-53748 o AD-53798. Se determinaron los niveles de proteína PCSK9 en suero por ELISA en los días -3, 0, 1, 2, 3, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 26, 31 y 36. Los resultados se representan en las Figuras 3A y 3B.

Ejemplo 3. Optimización del candidato.

Basándose en los ensayos de eficacia descritos en el Ejemplo 2 anterior, se evaluaron ARNip de PCSK9 basados en las secuencias parentales de AD-53815 y AD-53806 con una variedad de modificaciones químicas para eficacia en ensayos de captación libre en hepatocitos de mono cinomolgo primarios (PCH) a 200 nM, 20 nM, 2 nM y 0.2 nM. Para todas las dosis distintas de la dosis de 0.2 nM, se realizaron ensayos dos veces y los datos se expresan como fracción promedio de mensajero que queda con respecto al control. La dosis de 0.2 nM se ensayó una única vez. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Cribados de eficacia para la optimización del candidato de AD-53815 y AD-53806 por captación libre en hepatocitos de mono cinomolgo.

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53815	AD-53815.5	0.45	0.48	0.74	0.95	0.05	0.00	0.05
AD-53815	AD-53815.4	0.43	0.54	0.84	0.83	0.00	0.04	0.10
AD-53815	AD-56633.1	0.33	0.52	0.82	0.88	0.04	0.01	0.10
AD-53815	AD-56617.1	0.40	0.65	0.91	1.06	0.03	0.02	0.03
AD-53815	AD-56623.1	0.52	0.61	0.87	1.05	0.03	0.04	0.21
AD-53815	AD-56629.1	0.50	0.62	0.87	1.05	0.04	0.13	0.17
AD-53815	AD-56635.1	0.45	0.71	0.92	1.03	0.03	0.02	0.03
AD-53815	AD-56641.1	0.47	0.73	0.84	1.04	0.04	0.00	0.17
AD-53815	AD-56625.1	0.49	0.55	0.82	1.12	0.01	0.16	0.16
AD-53815	AD-56631.1	0.48	0.57	0.82	1.05	0.04	0.11	0.06
AD-53815	AD-56637.1	0.48	0.58	0.76	1.01	0.01	0.14	0.13
AD-53815	AD-56643.1	0.59	0.77	0.93	1.04	0.05	0.01	0.04
AD-53815	AD-56649.1	0.76	0.87	0.95	1.06	0.02	0.07	0.14
AD-53815	AD-56655.1	0.73	0.86	0.85	0.96	0.01	0.04	0.11
AD-53815	AD-56615.1	0.58	0.70	0.92	0.98	0.00	0.02	0.03
AD-53815	AD-56621.1	0.71	0.76	0.93	0.95	0.18	0.07	0.07
AD-53815	AD-56627.1	0.58	0.72	0.93	0.94	0.01	0.08	0.02
AD-53815	AD-56639.1	0.52	0.57	0.72	0.94	0.16	0.00	0.04

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53815	AD-56645.1	0.32	0.49	0.74	0.88	0.03	0.03	0.14
AD-53815	AD-56651.1	0.71	0.94	0.88	0.88	0.08	0.29	0.12
AD-53815	AD-56610.1	0.31	0.57	0.82	0.93	0.02	0.01	0.04
AD-53815	AD-56616.1	0.47	0.68	0.70	1.01	0.06	0.08	0.34
AD-53815	AD-56622.1	0.47	0.66	0.88	0.95	0.06	0.10	0.10
AD-53815	AD-56628.1	1.02	1.15	1.04	0.99	0.00	0.12	0.02
AD-53815	AD-56634.1	0.75	0.90	0.97	1.03	0.11	0.04	0.07
AD-53815	AD-56640.1	0.58	0.76	0.81	1.01	0.10	0.05	0.12
AD-53815	AD-56646.1	0.77	0.94	0.82	0.99	0.09	0.12	0.14
AD-53815	AD-56652.1	0.61	0.74	0.78	0.89	0.00	0.00	0.03
AD-53815	AD-56611.1	0.93	1.02	1.16	0.89	0.05	0.15	0.05
AD-53815	AD-56647.1	0.38	0.58	0.79	0.94	0.05	0.08	0.00
AD-53815	AD-56653.1	0.47	0.46	0.63	0.84	0.12	0.04	0.04
AD-53815	AD-56612.1	0.41	0.61	0.88	0.85	0.03	0.09	0.09
AD-53815	AD-56618.1	0.64	0.60	1.03	1.08	0.21	0.09	0.01
AD-53815	AD-56624.1	0.46	0.61	0.85	1.05	0.04	0.17	0.15
AD-53815	AD-56630.1	0.49	0.69	0.87	1.01	0.01	0.00	0.15
AD-53815	AD-56636.1	0.49	0.57	0.82	1.13	0.01	0.05	0.03
AD-53815	AD-56642.1	0.43	0.55	0.82	1.09	0.00	0.08	0.03
AD-53815	AD-56648.1	0.48	0.66	0.80	0.96	0.00	0.04	0.08
AD-53815	AD-56654.1	0.43	0.53	0.72	0.84	0.01	0.00	0.07
AD-53815	AD-56613.1	0.54	0.61	0.81	0.91	0.16	0.08	0.19
AD-53815	AD-56619.1	0.55	0.67	1.02	1.06	0.04	0.07	0.07
AD-53815	AD-56614.1	0.42	0.56	0.86	0.90	0.05	0.04	0.10
AD-53815	AD-56620.1	0.41	0.52	0.85	0.84	0.01	0.12	0.08
AD-53815	AD-56626.1	0.59	0.68	0.90	1.12	0.01	0.03	0.10
AD-53815	AD-56632.1	0.60	0.73	0.91	1.05	0.04	0.09	0.10
AD-53815	AD-56638.1	0.68	0.89	0.94	1.19	0.03	0.03	0.18
AD-53815	AD-56644.1	0.84	0.89	1.09	1.09	0.08	0.08	0.06
AD-53815	AD-56650.1	0.86	0.95	1.05	1.05	0.10	0.01	0.10
AD-53815	AD-56656.1	0.53	0.64	0.92	0.88	0.09	0.04	0.14

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53815	AD-56662.1	0.55	0.61	0.96	1.03	0.02	0.09	0.01
AD-53815	AD-56668.1	0.76	0.79	0.99	1.10	0.07	0.11	0.06
AD-53815	AD-56673.1	0.81	0.87	1.12	1.09	0.01	0.15	0.13
AD-53815	AD-56678.1	0.84	0.76	1.12	1.05	0.04	0.24	0.05
AD-53815	AD-56683.1	0.88	0.93	1.08	1.06	0.05	0.10	0.06
AD-53815	AD-56688.1	0.80	0.86	0.93	0.99	0.10	0.11	0.19
AD-53815	AD-56657.1	0.45	0.63	0.84	0.88	0.20	0.04	0.09
AD-53815	AD-56663.1	0.35	0.49	0.77	1.03	0.00	0.07	0.04
AD-53815	AD-56669.1	0.53	0.68	0.99	1.11	0.00	0.18	0.03
AD-53815	AD-56674.1	0.44	0.64	0.84	1.03	0.06	0.01	0.17
AD-53815	AD-56679.1	0.52	0.67	0.77	1.01	0.01	0.06	0.14
AD-53815	AD-56684.1	0.43	0.59	0.84	1.08	0.01	0.03	0.04
AD-53815	AD-56689.1	0.55	0.57	0.73	0.95	0.09	0.01	0.11
AD-53815	AD-56693.1	0.45	0.48	0.65	0.84	0.04	0.02	0.11
AD-53815	AD-56658.1	0.46	0.55	0.85	0.84	0.21	0.09	0.07
AD-53815	AD-56664.1	0.35	0.60	0.80	0.91	0.13	0.03	0.14
AD-53815	AD-56670.1	0.62	0.61	0.90	1.11	0.17	0.06	0.00
AD-53815	AD-56680.1	0.74	0.90	1.00	0.91	0.05	0.01	0.05
AD-53815	AD-56685.1	0.64	0.64	0.77	1.07	0.15	0.01	0.15
AD-53815	AD-56690.1	0.39	0.61	0.75	0.97	0.13	0.03	0.08
AD-53815	AD-56694.1	0.41	0.53	0.67	0.94	0.01	0.00	0.04
AD-53815	AD-56659.1	0.57	0.58	0.84	0.95	0.25	0.09	0.05
AD-53815	AD-56665.1	0.38	0.51	0.78	1.01	0.05	0.07	0.17
AD-53815	AD-56671.1	0.32	0.45	0.78	0.94	0.03	0.05	0.01
AD-53815	AD-56676.1	0.31	0.55	0.81	1.02	0.03	0.13	0.02
AD-53815	AD-56681.1	0.54	0.75	0.88	1.02	0.02	0.07	0.11
AD-53815	AD-56686.1	0.50	0.74	0.86	1.03	0.01	0.10	0.10
AD-53815	AD-56691.1	0.44	0.56	0.79	1.03	0.01	0.00	0.05
AD-53815	AD-56695.1	0.37	0.70	0.67	0.89	0.01	0.29	0.11
AD-53815	AD-56660.1	0.36	0.73	0.83	0.93	0.02	0.22	0.10
AD-53815	AD-56666.1	0.39	0.47	0.74	0.94	0.02	0.05	0.13

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53815	AD-56672.1	0.63	0.55	0.87	1.03	0.25	0.10	0.04
AD-53815	AD-56677.1	0.54	0.70	0.85	0.99	0.24	0.11	0.00
AD-53815	AD-56682.1	0.48	0.57	0.90	0.96	0.11	0.09	0.05
AD-53815	AD-56687.1	0.81	0.94	1.06	1.08	0.07	0.02	0.05
AD-53815	AD-56692.1	0.45	0.64	0.73	0.95	0.03	0.13	0.05
AD-53815	AD-56696.1	0.40	0.48	0.66	0.95	0.01	0.04	0.06
AD-53815	AD-56661.1	0.52	0.54	0.75	0.98	0.22	0.06	0.04
AD-53815	AD-56667.1	0.40	0.68	0.87	1.03	0.03	0.03	0.11
AD-53806	AD-53806.11	0.28	0.44	0.74	0.98	0.05	0.01	0.13
AD-53806	AD-53806.13	0.31	0.36	0.65	0.92	0.01	0.08	0.06
AD-53806	AD-53806.12	0.53	0.56	0.70	1.04	0.00	0.01	0.15
AD-53806	AD-53806.5	0.34	0.54	0.85	0.87	0.01	0.00	0.10
AD-53806	AD-53806.6	0.41	0.51	0.77	0.91	0.05	0.04	0.08
AD-53806	AD-53806.7	0.39	0.58	0.75	0.97	0.02	0.16	0.14
AD-53806	AD-53806.8	0.35	0.49	0.69	0.91	0.06	0.03	0.09
AD-53806	AD-53806.9	0.36	0.55	0.77	1.01	0.04	0.07	0.13
AD-53806	AD-53806.10	0.29	0.44	0.73	0.93	0.04	0.10	0.14
AD-53806	AD-56979.1	0.43	0.50	0.78	0.96	0.01	0.03	0.11
AD-53806	AD-56979.2	0.32	0.47	0.65	1.02	0.02	0.11	0.05
AD-53806	AD-56975.3	0.27	0.57	0.72	0.83	0.01	0.16	0.08
AD-53806	AD-56975.4	0.55	0.67	0.81	0.92	0.11	0.10	0.04
AD-53806	AD-56975.5	0.34	0.54	0.71	0.94	0.04	0.22	0.10
AD-53806	AD-56975.1	0.38	0.53	0.74	0.93	0.13	0.14	0.02
AD-53806	AD-56975.2	0.50	0.62	0.82	0.98	0.09	0.16	0.11
AD-53806	AD-56983.1	0.49	0.72	0.89	1.11	0.10	0.09	0.21
AD-53806	AD-56983.2	0.74	0.89	1.14	1.16	0.10	0.06	0.02
AD-53806	AD-56983.3	0.91	1.05	1.02	1.04	0.09	0.10	0.08
AD-53806	AD-56983.4	0.40	0.57	0.83	1.05	0.03	0.02	0.08
AD-53806	AD-56983.5	0.33	0.51	0.83	0.90	0.03	0.04	0.03
AD-53806	AD-56977.3	0.44	0.49	0.62	0.95	0.17	0.16	0.06
AD-53806	AD-56977.1	0.27	0.58	0.81	0.88	0.06	0.07	0.08

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53806	AD-56977.2	0.41	0.60	0.81	0.90	0.01	0.07	0.12
AD-53806	AD-56976.1	0.40	0.64	0.85	0.90	0.14	0.21	0.01
AD-53806	AD-56976.2	0.37	0.47	0.70	1.01	0.09	0.10	0.13
AD-53806	AD-56980.1	0.47	0.54	0.83	0.97	0.12	0.02	0.14
AD-53806	AD-56980.2	0.44	0.55	0.81	1.08	0.15	0.11	0.08
AD-53806	AD-56984.1	0.41	0.63	0.81	1.08	0.04	0.07	0.14
AD-53806	AD-56984.2	0.32	0.58	0.86	1.04	0.02	0.17	0.07
AD-53806	AD-56987.1	0.37	0.63	0.82	1.11	0.08	0.08	0.05
AD-53806	AD-56987.2	0.33	0.59	0.79	1.02	0.05	0.05	0.13
AD-53806	AD-56991.1	0.36	0.57	0.73	1.08	0.01	0.07	0.18
AD-53806	AD-56993.1	0.41	0.54	0.75	0.99	0.12	0.09	0.06
AD-53806	AD-56995.1	0.35	0.45	0.67	1.00	0.07	0.02	0.12
AD-53806	AD-56978.1	0.35	0.67	0.88	0.91	0.04	0.22	0.05
AD-53806	AD-56978.2	0.47	0.55	0.78	1.12	0.03	0.01	0.07
AD-53806	AD-56981.1	0.45	0.65	0.86	1.08	0.01	0.16	0.15
AD-53806	AD-56985.1	0.53	0.61	1.08	1.14	0.02	0.09	0.07
AD-53806	AD-56988.1	0.62	0.81	0.91	1.13	0.01	0.05	0.20
AD-53806	AD-56988.2	0.76	0.94	0.85	1.14	0.17	0.10	0.11
AD-53806	AD-56988.3	0.55	0.79	0.86	1.19	0.04	0.05	0.16
AD-53806	AD-56982.1	0.40	0.65	0.84	1.07	0.04	0.10	0.09
AD-53806	AD-56982.2	0.38	0.50	0.70	1.01	0.03	0.03	0.08
AD-53806	AD-56986.1	0.45	0.57	0.80	1.12	0.02	0.11	0.15
AD-53806	AD-56986.2	0.49	0.59	0.79	1.04	0.01	0.05	0.17
AD-53806	AD-56989.1	0.69	0.84	0.95	1.12	0.08	0.06	0.12
AD-53806	AD-56990.1	0.49	0.56	0.79	1.08	0.03	0.02	0.13
AD-53806	AD-56992.1	0.61	0.70	0.90	1.14	0.01	0.04	0.14
AD-53806	AD-56992.2	0.48	0.63	0.87	0.99	0.05	0.10	0.07
AD-53806	AD-56994.1	0.88	0.89	0.97	1.11	0.02	0.06	0.13
AD-53806	AD-56994.2	0.34	0.42	0.73	0.98	0.01	0.05	0.05
AD-53806	AD-56996.1	0.50	0.59	0.77	0.95	0.07	0.12	0.10
AD-53806	AD-57001.1	0.44	0.54	0.77	1.08	0.01	0.05	0.12

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53806	AD-57007.1	0.62	0.68	0.91	1.11	0.04	0.02	0.19
AD-53806	AD-57013.1	0.65	0.78	0.94	1.17	0.05	0.04	0.22
AD-53806	AD-57019.1	0.57	0.74	0.87	1.14	0.01	0.09	0.13
AD-53806	AD-57022.1	0.46	0.48	0.72	0.98	0.14	0.01	0.17
AD-53806	AD-57025.1	0.37	0.47	0.68	0.92	0.04	0.11	0.06
AD-53806	AD-56997.1	0.41	0.56	0.77	0.88	0.00	0.10	0.09
AD-53806	AD-57002.1	0.46	0.58	0.81	1.04	0.03	0.03	0.08
AD-53806	AD-57008.1	0.68	0.75	0.91	1.13	0.02	0.03	0.15
AD-53806	AD-57014.1	0.80	0.82	0.99	1.17	0.02	0.01	0.12
AD-53806	AD-57020.1	0.51	0.53	0.81	1.07	0.17	0.03	0.07
AD-53806	AD-57020.2	0.37	0.46	0.68	1.02	0.04	0.07	0.13
AD-53806	AD-57026.1	0.34	0.51	0.68	0.97	0.01	0.08	0.06
AD-53806	AD-57003.1	0.76	0.90	0.94	1.11	0.02	0.16	0.11
AD-53806	AD-57009.1	0.81	0.88	0.93	0.98	0.01	0.03	0.10
AD-53806	AD-57015.1	0.72	0.92	0.90	1.04	0.01	0.05	0.15
AD-53806	AD-57023.1	0.41	0.50	0.75	1.00	0.08	0.07	0.06
AD-53806	AD-57027.1	0.38	0.46	0.68	0.93	0.11	0.00	0.07
AD-53806	AD-56998.1	0.45	0.57	0.94	0.98	0.01	0.06	0.11
AD-53806	AD-57004.1	0.39	0.61	0.80	1.13	0.03	0.04	0.13
AD-53806	AD-57010.1	0.43	0.64	0.81	1.00	0.01	0.07	0.15
AD-53806	AD-57016.1	0.44	0.71	0.80	0.97	0.01	0.25	0.05
AD-53806	AD-56999.2	0.49	0.60	0.69	1.04	0.04	0.02	0.16
AD-53806	AD-56999.1	0.39	0.55	0.68	0.96	0.01	0.09	0.10
AD-53806	AD-57021.1	0.40	0.58	0.71	1.02	0.03	0.03	0.11
AD-53806	AD-57024.1	0.41	0.49	0.68	1.02	0.14	0.00	0.10
AD-53806	AD-57005.1	0.45	0.56	0.87	1.06	0.03	0.03	0.20
AD-53806	AD-57011.1	0.53	0.63	0.92	1.02	0.02	0.07	0.10
AD-53806	AD-57017.1	0.48	0.60	0.81	1.07	0.00	0.01	0.12
AD-53806	AD-57000.2	0.50	0.60	0.74	0.93	0.04	0.01	0.02
AD-53806	AD-57000.3	0.54	0.49	0.72	0.97	0.22	0.08	0.00
AD-53806	AD-57000.1	0.70	0.76	0.80	0.95	0.02	0.05	0.04

Dúplex parental	ID del dúplex	200 nM Promedio	20 nM Promedio	2 nM Promedio	0.2 nM-384	200 nM DE	20 nM DE	2 nM DE
AD-53806	AD-57006.2	0.48	0.75	0.76	0.94	0.00	0.31	0.12
AD-53806	AD-57006.3	0.45	0.57	0.71	0.98	0.08	0.09	0.12
AD-53806	AD-57006.1	0.64	0.76	0.84	0.97	0.00	0.11	0.10
AD-53806	AD-57012.1	0.53	0.83	0.79	0.93	0.04	0.42	0.02
AD-53806	AD-57018.1	0.67	0.73	0.72	0.93	0.07	0.04	0.03

También se cribaron ARNip con una variedad de modificaciones químicas basadas en las secuencias parentales de AD-53815 y AD-53806 para la eficacia *in vitro* por transfección en células Hep3B a 10 nM y 0.1 nM. Los resultados de este cribado de la relación estructura-actividad se muestran en la Tabla 7, y se expresan como la fracción promedio de mensajero que queda con respecto al control +/- DE.

5 Tabla 7. Cribados de eficacia para la optimización del candidato de AD-53815 y AD-53806 por transfección en células humanas.

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53815	AD-53815.5	0.14	0.05	0.24	ND
AD-53815	AD-53815.4	0.18	0.07	0.38	ND
AD-53815	AD-56633.1	0.18	0.10	0.24	ND
AD-53815	AD-56617.1	0.13	0.06	0.25	ND
AD-53815	AD-56623.1	0.14	0.05	0.24	ND
AD-53815	AD-56629.1	0.14	0.02	0.17	ND
AD-53815	AD-56635.1	0.12	0.02	0.22	ND
AD-53815	AD-56641.1	0.15	0.01	0.16	ND
AD-53815	AD-56625.1	0.12	0.03	0.29	ND
AD-53815	AD-56631.1	0.13	0.01	0.20	ND
AD-53815	AD-56637.1	0.22	0.14	0.16	ND
AD-53815	AD-56643.1	0.18	0.08	0.16	ND
AD-53815	AD-56649.1	0.16	0.00	0.19	ND
AD-53815	AD-56655.1	0.24	0.11	0.24	ND
AD-53815	AD-56615.1	0.15	0.00	0.32	ND
AD-53815	AD-56621.1	0.20	0.07	0.41	ND
AD-53815	AD-56627.1	0.17	0.04	0.31	ND
AD-53815	AD-56639.1	0.19	0.08	0.24	ND
AD-53815	AD-56645.1	0.19	0.09	0.27	ND

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53815	AD-56651.1	0.29	0.09	0.68	ND
AD-53815	AD-56610.1	0.21	0.11	0.23	ND
AD-53815	AD-56616.1	0.16	0.04	0.29	ND
AD-53815	AD-56622.1	0.18	0.07	0.36	ND
AD-53815	AD-56628.1	0.28	0.07	0.60	ND
AD-53815	AD-56634.1	0.16	0.04	0.29	ND
AD-53815	AD-56640.1	0.21	0.09	0.26	ND
AD-53815	AD-56646.1	0.27	0.21	0.37	ND
AD-53815	AD-56652.1	0.26	0.08	0.29	ND
AD-53815	AD-56611.1	0.35	0.11	0.96	ND
AD-53815	AD-56647.1	0.17	0.09	0.13	ND
AD-53815	AD-56653.1	0.17	0.09	0.28	ND
AD-53815	AD-56612.1	0.17	0.07	0.24	ND
AD-53815	AD-56618.1	0.14	0.00	0.26	ND
AD-53815	AD-56624.1	0.15	0.02	0.27	ND
AD-53815	AD-56630.1	0.13	0.01	0.24	ND
AD-53815	AD-56636.1	0.17	0.08	0.22	ND
AD-53815	AD-56642.1	0.12	0.03	0.13	ND
AD-53815	AD-56648.1	0.15	0.05	0.21	ND
AD-53815	AD-56654.1	0.22	0.10	0.24	ND
AD-53815	AD-56613.1	0.17	0.07	0.40	ND
AD-53815	AD-56619.1	0.21	0.12	0.30	ND
AD-53815	AD-56614.1	0.12	0.01	0.23	ND
AD-53815	AD-56620.1	0.12	0.02	0.15	ND
AD-53815	AD-56626.1	0.14	0.03	0.20	ND
AD-53815	AD-56632.1	0.12	0.02	0.21	ND
AD-53815	AD-56638.1	0.15	0.10	0.23	ND
AD-53815	AD-56644.1	0.23	0.11	0.17	ND
AD-53815	AD-56650.1	0.13	0.03	0.20	ND
AD-53815	AD-56656.1	0.26	0.03	0.27	ND

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53815	AD-56662.1	0.13	0.06	0.18	ND
AD-53815	AD-56668.1	0.19	0.05	0.20	ND
AD-53815	AD-56673.1	0.18	0.05	0.21	ND
AD-53815	AD-56678.1	0.17	0.00	0.20	ND
AD-53815	AD-56683.1	0.29	0.22	0.27	ND
AD-53815	AD-56688.1	0.19	0.02	0.18	ND
AD-53815	AD-56657.1	0.18	0.14	0.34	ND
AD-53815	AD-56663.1	0.11	0.04	0.18	ND
AD-53815	AD-56669.1	0.11	0.02	0.31	ND
AD-53815	AD-56674.1	0.14	0.00	0.21	ND
AD-53815	AD-56679.1	0.14	0.05	0.19	ND
AD-53815	AD-56684.1	0.14	0.03	0.19	ND
AD-53815	AD-56689.1	0.18	0.09	0.18	ND
AD-53815	AD-56693.1	0.19	0.11	0.21	ND
AD-53815	AD-56658.1	0.19	0.13	0.30	ND
AD-53815	AD-56664.1	0.15	0.07	0.20	ND
AD-53815	AD-56670.1	0.18	0.10	0.26	ND
AD-53815	AD-56680.1	0.27	0.05	0.31	ND
AD-53815	AD-56685.1	0.14	0.02	0.28	ND
AD-53815	AD-56690.1	0.10	0.03	0.18	ND
AD-53815	AD-56694.1	0.15	0.06	0.17	ND
AD-53815	AD-56659.1	0.16	0.04	0.27	ND
AD-53815	AD-56665.1	0.14	0.06	0.26	ND
AD-53815	AD-56671.1	0.11	0.01	0.29	ND
AD-53815	AD-56676.1	0.14	0.06	0.20	ND
AD-53815	AD-56681.1	0.15	0.03	0.30	ND
AD-53815	AD-56686.1	0.15	0.03	0.26	ND
AD-53815	AD-56691.1	0.11	0.02	0.16	ND
AD-53815	AD-56695.1	0.14	0.06	0.24	ND
AD-53815	AD-56660.1	0.10	0.03	0.37	ND

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53815	AD-56666.1	0.18	0.13	0.22	ND
AD-53815	AD-56672.1	0.14	0.02	0.35	ND
AD-53815	AD-56677.1	0.15	0.04	0.23	ND
AD-53815	AD-56682.1	0.14	0.06	0.28	ND
AD-53815	AD-56687.1	0.24	0.01	0.53	ND
AD-53815	AD-56692.1	0.09	0.01	0.36	ND
AD-53815	AD-56696.1	0.16	0.09	0.26	ND
AD-53815	AD-56661.1	0.21	0.15	0.48	ND
AD-53815	AD-56667.1	0.22	0.16	0.26	ND
AD-53806	AD-53806.11	0.19	0.05	0.25	0.06
AD-53806	AD-53806.13	0.21	0.07	0.21	0.16
AD-53806	AD-53806.12	0.21	0.08	0.21	0.02
AD-53806	AD-53806.5	0.22	0.01	0.29	0.06
AD-53806	AD-53806.6	0.24	0.07	0.33	0.12
AD-53806	AD-53806.7	0.19	0.02	0.24	0.11
AD-53806	AD-53806.8	0.20	0.01	0.23	0.05
AD-53806	AD-53806.9	0.22	0.01	0.19	0.06
AD-53806	AD-53806.10	0.17	0.01	0.21	0.07
AD-53806	AD-56979.1	0.18	0.00	0.29	0.14
AD-53806	AD-56979.2	0.24	0.11	0.24	0.12
AD-53806	AD-56975.3	0.26	0.09	0.28	0.18
AD-53806	AD-56975.4	0.35	0.02	0.50	0.23
AD-53806	AD-56975.5	0.17	0.01	0.21	0.18
AD-53806	AD-56975.1	0.24	0.09	0.32	0.12
AD-53806	AD-56975.2	0.19	0.04	0.16	0.02
AD-53806	AD-56983.1	0.17	0.01	0.32	0.18
AD-53806	AD-56983.2	0.28	0.07	0.63	0.15
AD-53806	AD-56983.3	1.22	0.61	0.83	0.02
AD-53806	AD-56983.4	0.25	0.10	0.24	0.10
AD-53806	AD-56983.5	0.17	0.01	0.26	0.15

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53806	AD-56977.3	0.31	0.11	0.28	0.23
AD-53806	AD-56977.1	0.22	0.04	0.34	0.12
AD-53806	AD-56977.2	0.22	0.05	0.29	0.16
AD-53806	AD-56976.1	0.21	0.09	0.34	0.20
AD-53806	AD-56976.2	0.17	0.03	0.25	0.04
AD-53806	AD-56980.1	0.22	0.04	0.20	0.02
AD-53806	AD-56980.2	0.19	0.01	0.20	0.06
AD-53806	AD-56984.1	0.24	0.11	0.22	0.10
AD-53806	AD-56984.2	0.19	0.01	0.21	0.10
AD-53806	AD-56987.1	0.19	0.05	0.29	0.19
AD-53806	AD-56987.2	0.24	0.03	0.24	0.09
AD-53806	AD-56991.1	0.17	0.01	0.17	0.08
AD-53806	AD-56993.1	0.14	0.09	0.22	0.06
AD-53806	AD-56995.1	0.19	0.07	0.27	0.13
AD-53806	AD-56978.1	0.27	0.12	0.36	0.12
AD-53806	AD-56978.2	0.24	0.03	0.20	0.01
AD-53806	AD-56981.1	0.22	0.03	0.28	0.17
AD-53806	AD-56985.1	0.21	0.00	0.28	0.04
AD-53806	AD-56988.1	0.20	0.02	0.24	0.02
AD-53806	AD-56988.2	0.20	0.03	0.27	0.13
AD-53806	AD-56988.3	0.23	0.03	0.27	0.01
AD-53806	AD-56982.1	0.23	0.06	0.24	0.00
AD-53806	AD-56982.2	0.21	0.06	0.18	0.07
AD-53806	AD-56986.1	0.23	0.05	0.20	0.06
AD-53806	AD-56986.2	0.24	0.04	0.25	0.13
AD-53806	AD-56989.1	0.31	0.02	0.43	0.00
AD-53806	AD-56990.1	0.27	0.00	0.28	0.10
AD-53806	AD-56992.1	0.27	0.06	0.31	0.01
AD-53806	AD-56992.2	0.22	0.10	0.30	0.14
AD-53806	AD-56994.1	0.97	0.05	0.85	0.09

ES 2 657 608 T3

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53806	AD-56994.2	0.22	0.09	0.26	0.01
AD-53806	AD-56996.1	0.18	0.04	0.31	0.08
AD-53806	AD-57001.1	0.24	0.09	0.23	0.08
AD-53806	AD-57007.1	0.25	0.01	0.27	0.03
AD-53806	AD-57013.1	0.30	0.08	0.33	0.02
AD-53806	AD-57019.1	0.29	0.03	0.28	0.02
AD-53806	AD-57022.1	0.20	0.06	0.21	0.05
AD-53806	AD-57025.1	0.23	0.12	0.25	0.15
AD-53806	AD-56997.1	0.20	0.05	0.25	0.11
AD-53806	AD-57002.1	0.21	0.07	0.28	0.01
AD-53806	AD-57008.1	0.26	0.01	0.31	0.01
AD-53806	AD-57014.1	0.32	0.03	0.43	0.05
AD-53806	AD-57020.1	0.19	0.00	0.23	0.01
AD-53806	AD-57020.2	0.20	0.08	0.28	0.22
AD-53806	AD-57026.1	0.34	0.24	0.37	0.24
AD-53806	AD-57003.1	0.34	0.04	0.45	0.15
AD-53806	AD-57009.1	0.30	0.07	0.40	0.02
AD-53806	AD-57015.1	0.32	0.01	0.47	0.04
AD-53806	AD-57023.1	0.17	0.06	0.27	0.13
AD-53806	AD-57027.1	0.20	0.03	0.19	0.11
AD-53806	AD-56998.1	0.23	0.09	0.29	0.24
AD-53806	AD-57004.1	0.24	0.13	0.30	0.12
AD-53806	AD-57010.1	0.23	0.09	0.23	0.11
AD-53806	AD-57016.1	0.21	0.03	0.23	0.06
AD-53806	AD-56999.2	0.25	0.10	0.35	0.05
AD-53806	AD-56999.1	0.24	0.08	0.28	0.21
AD-53806	AD-57021.1	0.18	0.04	0.29	0.17
AD-53806	AD-57024.1	0.20	0.09	0.28	0.11
AD-53806	AD-57005.1	0.18	0.10	0.29	0.17
AD-53806	AD-57011.1	0.21	0.07	0.26	0.12

Dúplex parental	ID del dúplex	Trans 10 nM Promedio	Trans 10 nM DE	Trans 0.1 nM Promedio	Trans 0.1 nM DE
AD-53806	AD-57017.1	0.20	0.07	0.29	0.21
AD-53806	AD-57000.2	0.20	0.04	0.29	0.21
AD-53806	AD-57000.3	0.22	0.11	0.30	0.16
AD-53806	AD-57000.1	0.25	0.14	0.38	0.33
AD-53806	AD-57006.2	0.22	0.14	0.31	0.18
AD-53806	AD-57006.3	0.19	0.09	0.31	0.25
AD-53806	AD-57006.1	0.20	0.12	0.41	0.29
AD-53806	AD-57012.1	0.16	0.05	0.36	0.17
AD-53806	AD-57018.1	0.20	0.37	0.10	0.14

Para determinar si cualquiera de los ARNip del cribado de SAR *in vitro* son más eficaces en silenciar PCSK9 que el ARNip parental (AD-53815), ratones transgénicos PCSK9 se administraron con una dosis única de 3 mg/kg del ARNip mostrado en la Figura 4, y 72 horas después de la dosificación, se determinaron los niveles de proteína PCSK9 por ensayo de ELISA. Los resultados, mostrados en la Figura 5, demuestran que AD-57928 es sorprendentemente eficaz en silenciar PCSK9. La Figura 6 muestra que, no solo una dosis única de AD-57928 inactivó eficazmente la proteína PCSK9, sino que también hay una respuesta a la dosis usando AD-57928.

Ejemplo 4. Estudio de dosificación fraccionada usando AD-57928

Se evaluó la capacidad de AD-57928 para suprimir la expresión de la proteína PCSK9 midiendo los niveles de la proteína PCSK9 humana (PCSK9h) en suero de ratones transgénicos PCSK9h tras la administración de AD-57928. Se administró AD-57928 subcutáneamente usando seis programas de dosificación diferentes que incluyeron una "fase de carga" durante la primera semana (una dosis de 0.5 mg/kg, 1 mg/kg o 2 mg/kg diariamente durante 5 días posteriores), seguido de una "fase de mantenimiento" (dosificación de una vez o dos veces a la semana de tanto 0.5 mg/kg, 1 mg/kg como 2 mg/kg durante 5 semanas), como se describe en la Tabla 8 a continuación. La última dosis se administró en el día 38. Cada programa de dosificación se probó usando un grupo de 3 ratones que incluyó dos machos y una hembra. Un grupo de control recibió inyecciones con PBS.

Tabla 8. Programas de dosificación para la administración de AD-57928

Artículo de prueba	Semana 1		Semanas 2-6	
	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis total (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Dosis semanal total (mg/kg)
PBS	5x	0	2x	0
AD-57928	5x2	10	2x2	4
AD-57928	5x2	10	1x2	2
AD-57928	5x1	5	2x1	2
AD-57928	5x1	5	1x1	1
AD-57928	5x0.5	2.5	2x0.5	1
AD-57928	5x0.5	2.5	1x0.5	0.5

Se recogió suero 3 días antes de la administración de la primera dosis y en los días 1, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42, 45, 52, 59 y 65 después de la primera dosis. Se evaluaron los niveles de proteína PCSK9 en suero por ensayo de ELISA. Los resultados se muestran en las Figuras 6, 7 y 8.

5 Se observaron niveles de proteína PCSK9h en suero reducidos 72 horas tras la primera dosis, y se mantuvieron hasta el día 38. La administración de AD-57928 a las dosis de carga de 5x2 mg/kg, 5x1 mg/kg y 5x0.5 mg/kg produjo ~90 %, ~70 % y ~60 % de reducción de los niveles de proteína PCSK9h en suero, respectivamente (véanse las Figuras 6-8). En el grupo dosificado usando 2x programa de dosificación de mantenimiento, los niveles de PCSK9h reducidos se mantuvieron durante 1 semana más que en el grupo dosificado usando 1x programa de dosificación de mantenimiento, y volvió al nivel inicial 4 semanas después de la última dosis (véanse las Figuras 6-8).

10 **Ejemplo 5. Valoración de fosforotioato**

15 Con el fin de determinar el efecto del número y posición de las modificaciones de fosforotioato sobre la capacidad del ARNbc para inhibir la expresión de PCSK9, se prepararon varios ARNip basados en las secuencias parentales de AD-57928, AD-53806 y AD-53830 como se muestra en la Tabla 9 y se probaron. Para determinar si cualquiera de los ARNip es más eficaz en el silenciamiento de PCSK9 que AD-57928, ratones transgénicos PCSK9 se administraron con una dosis única de 0.3 mg/kg del ARNip en la Tabla 9, y 72 horas después de la dosificación, se determinaron los niveles de proteína PCSK9 por ensayo de ELISA. Los resultados, mostrados en la Figura 9, demuestran que AD-57928 es sorprendentemente eficaz en silenciar PCSK9. AD-58893, AD-58894, AD-58896, AD-58897, AD-58898 y AD-58899 también fueron capaces de silenciar PCSK9 en comparación con el control.

Tabla 9. ARNip usados en el experimento de valoración de fosforotioato

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID N°:	Secuencia antisentido	SEC ID N°:	Química
AD-57928	CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1557	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1567	TOFFEE con 6 PS, y 3OMe en el extremo 3' de AS
AD-58893	CfsuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1558	asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1568	TOFFEE con 3 PS externas
AD-58894	CfusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1559	aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsaa	1569	TOFFEE con 3 PS internas
AD-58895	CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1560	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1570	TOFFEE con solo 4 PS antisentido
AD-58896	CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1561	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1571	TOFFEE con solo 2 PS sentido
AD-58897	CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1562	asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1572	TOFFEE con 9 PS
AD-58898	CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1563	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1573	TOFFEE con 10 PS
AD-58899	CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1564	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1574	TOFFEE con 11 PS
AD-58900	CfsasAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	1565	asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgscsu	1575	Versión de 6 PS de AD-53806
AD-58902	UfsusUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	1566	asAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfasgsu	1576	Versión de 6 PS de AD-53830

Ejemplo 6. Niveles de fármaco en el hígado de AD-57928 y AD-58895

El objetivo de este estudio era cuantificar los niveles de ARNip en el hígado de ratones no mutantes con el fin de definir condiciones apropiadas para el cribado del nivel de fármaco. Los ARNip usados en el experimento fueron AD-57928 y AD-58895 (que no produjeron disminución en el nivel de proteína PCSK9 en el Ejemplo 5). Se usó AD-58895 como comparador para definir momentos de tiempo en los que es observable una diferencia en el nivel de fármaco que refleje eficacia.

Se usaron un total de 33 ratones hembra C57B6 en el experimento (3 ratones por grupo). Estos ratones se administraron con una única dosis subcutánea de tanto AD-57928, AD-58895 como PBS como control. Se recogieron hígados 4, 24, 48, 72, 96 y 168 horas después de la dosis. Se recogieron alícuotas de tejido duplicadas por muestra, y la concentración de ARNip en el hígado se midió usando un ensayo de qRT-PCR específico de secuencias antisentido recientemente diseñadas. La cantidad medida de AD-57928 y AD-58895 por gramo de hígado con el tiempo se muestra en la Figura 10, y la cantidad de AD-57928 y AD-58895 expresada como un porcentaje de dosis teórica total se muestra en la Figura 11. El límite de detección (LOD) del ensayo de qRT-PCR fue ~1 ng/g de hígado, y el ensayo mostró buen rendimiento y reproducibilidad de duplicados precisa. Los resultados indican que AD-57928 es más estable en el hígado y AD-58895 es menos estable, y ambos pueden detectarse a través de todos los momentos de tiempo. 7 días después de la dosis, el nivel de AD-57928 es >100 veces por encima del LOD del ensayo de qRT-PCR, y el nivel de AD-58895 es >10 veces por encima del LOD. Las concentraciones de AD-57928 y AD-58895 se diferencian en promedio >10 veces según su estabilidad predicha y la eficacia observada. El momento de tiempo entre 72 y 120 horas después de la dosis puede ser apropiado para los cribados basados en la concentración de ARNip.

Ejemplo 7. Optimización de AD-57928

Con el fin de potenciar la actividad *in vivo* y la estabilidad de AD-57928, se prepararon agentes de ARNi adicionales basándose en las secuencias parentales de AD-57928 y se probaron (Tabla 10; las secuencias "sentido" en la Tabla 10 se desvelan como SEC ID N°: 1653-1658, respectivamente, en orden de aparición, y las secuencias "antisentido" se desvelan como SEC ID N°: 1659-1664, respectivamente, en orden de aparición; las mismas secuencias sentido y antisentido desveladas en la Tabla 10 también se desvelan en la Figura 12A).

Las secuencias sentido y antisentido sin modificar para AD-60212 son:

Sentido – 5'- CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU – 3' (A-122088.3; SEC ID N°:1665); y

Antisentido – 5'- ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA - 3' (A-120190.19; SEC ID N°:1666).

En general, estos compuestos contuvieron menos modificaciones de 2'-flúor y se eliminaron las uridinas modificadas con flúor. La potencia *in vitro* de estos dúplex se probó por transfección de células HeLa y Hep3b. Como se muestra en la Figura 12B, AD-59849, AD-59228 y AD-60212 tienen valores de CI_{50} comparables al parental (AD-57928).

La capacidad de estos dúplex para persistir *in vivo* en el hígado también se determinó administrando 1 mg/kg de cada dúplex a ratones no mutantes y determinando el nivel de ARNip por PCR cuantitativa. Como se representa en la Figura 13, todos los dúplex muestran mayor persistencia en el hígado que el dúplex parental a partir del momento de tiempo de 120 horas después de la administración.

La capacidad de estos dúplex para suprimir la expresión de proteína PCSK9 también se evaluó *in vivo* midiendo niveles de proteína PCSK9, LDL, HDL, colesterol total (Ct), triglicéridos (Tg), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) en el suero de primates no humanos (NHP). También se monitorizó la presencia de reacción en el sitio de inyección. Los dúplex se administraron usando un programa de dosificación que incluyó una "fase de carga" durante la primera semana (una dosis de 2 mg/kg diariamente durante 5 días posteriores, qdx5), seguido de una "fase de mantenimiento" (tres dosis a la semana de 2 mg/kg durante 3 semanas, qwx3), como se describe en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 10. Agentes de ARNi adicionales.

Dúplex	ID sentido	Sentido	ID antisentido	Antisentido
AD-57928 (parental)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuugL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuugL96	A-120190	asCfsaAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuugL96	A-120190	asCfsaAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsG CfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

Tabla 11. Programas de dosificación

Artículo de prueba	Número de grupo	N	Nivel de dosis (mg/kg)	Frecuencia de dosis	Dosis acumulada (mg/kg)
AD-57928	1	3 hembras	2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
AD-59849	2		2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
AD-60688	3		2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
AD-59223	4		2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
AD-60212	5		2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
AD-59228	6		2	qdx5+qwx3, 8 dosis	16
Sangre: Días -9, -6, -3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63 (primera dosis, día 1)					
Observación del sitio de inyección: Sí					
Lecturas: proteína PCSK9, LDL, HDL, Ct, Trig, ALT, AST, ALP					

5 Como se muestra en las Figuras 14A y 14B, todos los compuestos, excepto AD-60688, logran más del 80 % de silenciamiento de PCSK9 y animales individuales en el grupo de AD-60212 logran más del 90 % de silenciamiento de PCSK9. La Figura 15 demuestra que, en ausencia de estatinas, todos los compuestos, excepto AD-60688, logran el 60 % de reducción del colesterol LDL y animales individuales en el grupo de AD-59223 logran hasta el 77 % de reducción del colesterol LDL. Sorprendentemente, y como se representa en la Figura 18, los agentes indicados mantuvieron la reducción del colesterol 46 días tras la última dosis de los agentes indicados. Incluso más sorprendentemente, y como se representa en la Figura 19, AD-60212 y AD-59849 mantienen hasta el 60 % de reducción del colesterol LDL hasta al menos el día 120 (93 días después de la dosis final), más que cualquier efecto observado para un agente de iARN *in vivo*, que indica que, tras una fase de carga, estos compuestos pueden administrarse a una frecuencia de una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses durante la fase de mantenimiento.

Ejemplo 8. Preparación de secuencias de PCSK9 basadas en AD-57928 adicionales

15 Se prepararon agentes de ARNi adicionales basándose en las secuencias parentales de AD-57928 (véase la Tabla 12, más adelante) y se probaron *in vitro* para la potencia transfectando células HeLa y Hep3B con estos agentes. Los valores de CI_{50} para estos agentes se muestran en la Tabla 13.

Tabla 12. Secuencias de PCSK9

ID del dúplex	Hebra codificante	Sentido (5' a 3')	SEC ID N°:	Antisentido	Antisentido (5' a 3')	SEC ID N°:
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1577	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs asa	1605
AD-60928.1	A-122701.2	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgAFL96	1578	A-122702.2	usCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs asa	1606
AD-60929.1	A-122703.2	GfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1579	A-122704.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfc usu	1607
AD-60930.1	A-122705.2	GfsasAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1580	A-122706.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuUfcs usu	1608
AD-60931.1	A-122707.3	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1581	A-122708.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuUfcs usu	1609
AD-60932.1	A-122707.4	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1582	A-122709.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuUfcs asa	1610
AD-60933.1	A-122710.2	CfsasUfcAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1583	A-122711.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuGfaUfg sasa	1611
AD-60934.1	A-122712.2	CfsusUfcAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1584	A-122713.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfaGfaAfg sasa	1612
AD-60927.1	A-122714.2	CfsusAfcUfgCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1585	A-122715.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgCfaGfuAfgs asa	1613
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1586	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgs asa	1614
AD-60906.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1587	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaaacAfgGfuCfu Afgsasa	1615
AD-60907.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1588	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfu Afgsasa	1616
AD-60908.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1589	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaA(Ayh)acAfgGfuCfu Afgsasa	1617
AD-60909.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1590	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfu Afgsasa	1618
AD-60910.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf uUfgUfL96	1591	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaaacAf(Gyh)Gf uCf(Uyh)Afgsasa	1619

ID del dúplex	Hebra codificante	Sentido (5' a 3')	SEC ID N°:	Antisentido	Antisentido (5' a 3')	SEC ID N°:
AD-60911.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1592	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1620
AD-60912.1	A-122308.1	(Cyh)U(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1593	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1621
AD-60913.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1594	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1622
AD-60914.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1595	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1623
AD-60915.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1596	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1624
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfgUfL96	1597	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1625
AD-60916.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1598	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1626
AD-60917.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1599	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afgsasa	1627
AD-60918.1	A-122308.1	(Cyh)U(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1600	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1628
AD-60919.1	A-122308.1	(Cyh)U(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1601	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1629

ID del dúplex	Hebra codificante	Sentido (5' a 3')	SEC ID N°:	Antisentido	Antisentido (5' a 3')	SEC ID N°:
AD-60920.1	A-122308.1	(C _y h)u(A _y h)(G _y h)(A _y h)(C _y h)Cfu GfuUfuUf(G _y h)Cf(U _y h)Uf(U _y h)U f(G _y h)UfL96	1602	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(A _y h)acAfgGfuCfu Afgsasa	1630
AD-60921.1	A-122308.1	(C _y h)u(A _y h)(G _y h)(A _y h)(C _y h)Cfu GfuUfuUf(G _y h)Cf(U _y h)Uf(U _y h)U f(G _y h)UfL96	1603	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(A _y h)cAfgGfuCfu Afgsasa	1631
AD-60922.1	A-122308.1	(C _y h)u(A _y h)(G _y h)(A _y h)(C _y h)Cfu GfuUfuUf(G _y h)Cf(U _y h)Uf(U _y h)U f(G _y h)UfL96	1604	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(A _y h)AfaacAf(G _y h)Gf uCf(U _y h)Afgsasa	1632

Tabla 13. Valores de CI_{50} para los agentes de ARNi identificados en la Tabla 12.

ID del dúplex	HeLa CI_{50} (nM)	Hep3b CI_{50} (nM)
AD-57928.47	0.0026	0.0005
AD-60928.1	0.0000	0.0009
AD-60929.1	0.0010	0.0027
AD-60930.1	0.0055	0.0019
AD-60931.1	0.0028	0.0019
AD-60932.1	0.0039	0.0036
AD-60933.1	0.0349	0.1518
AD-60934.1	0.2115	0.5420
AD-60927.1	>10	-
AD-57928.45	<3.57225e-005	0.0007
AD-60906.1	0.0048	0.0007
AD-60907.1	0.0001	<3.57225e-005
AD-60908.1	0.0003	0.0072
AD-60909.1	-	0.0142
AD-60910.1	0.0001	0.0030
AD-60911.1	0.0955	0.1935
AD-60912.1	0.1834	0.4106
AD-60913.1	0.2693	0.5715
AD-60914.1	0.2292	0.4319
AD-60915.1	0.2069	0.3185
AD-57928.45	0.0057	0.0027
AD-60916.1	0.0802	0.2040
AD-60917.1	0.1420	0.0976
AD-60918.1	0.4101	0.3268
AD-60919.1	0.3202	0.5143
AD-60920.1	0.5199	0.5978
AD-60921.1	0.7969	2.0875
AD-60922.1	1.1078	1.0307

Ejemplo 9. Eficacia de dosis repetidas de AD-57928

Se evaluó la eficacia de dosis repetidas de AD-57928 en suprimir la expresión de la proteína PCSK9 *in vivo* midiendo los

niveles de proteína PCSK9, LDL, HDL, colesterol total (Ct), triglicéridos (Tg), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) en el suero de primates no humanos (NHP). También se monitorizó la presencia de reacción en el sitio de inyección. Se administraron subcutáneamente dúplex de AD-57928 usando los programas de dosificación descritos en la Tabla 14 a continuación. Los animales del grupo 5 se volvieron a dosificar con una única dosis de 25 mg/kg en el día 92. Un grupo de animales adicional se administró con una dosis única de 25 mg/kg. “2xw” es dos veces a la semana; “q2w” es una vez cada dos semanas; y “q1w” es una vez a la semana.

Tabla 14. Programas de dosificación

Artículo de prueba	Número del grupo	N	Nivel de dosis (mg/kg)	Frecuencia de dosis	Dosis acumulada (mg)
AD-57928	1	3 hembras	1	2xw, 12 dosis	12
	2		2	2xw, 12 dosis	24
	3		1	q2w, 6 dosis	6
	4		2	q2w, 6 dosis	12
	5		0,5	q1w, 6 dosis	3
	6		1	q1w, 10 dosis	10
	7		2	q1w, 10 dosis	20
Sangre: Días -9, -6, -3, 1 (sangrados previos) 3-129 (sangrados de eficacia)					
Observación del sitio de inyección: Sí					
Lecturas: proteína PCSK9, LDL, HDL, Ct, Trigs, ALT, AST, ALP					

Como se representa en la Figura 16A, la pauta más eficaz para reducir LDL era una pauta de dos veces a la semana (2xw) que logró aproximadamente una reducción del 60 % en los niveles de LDL. La misma dosis acumulada administrada menos frecuentemente fue menos eficaz que la pauta de dos veces a la semana. La Figura 16B demuestra que la pauta de 2xw logró más del 80 % de silenciamiento de PCSK9.

Las Figuras 17A y 17B demuestran que una única dosis de 25 mg/kg de AD-57928 tiene la misma aparición de reducción de LDL y PCSK9, el mismo punto más bajo de reducción de PCSK9 y LDL y tasa equivalente de reducción de LDL que una dosis múltiple menor de 2 mg/kg de AD-57928 administrada dos veces por semana (2xw). Estos gráficos también demuestran que hay una tendencia hacia una reducción de PCSK9 más rápida con la dosis única de 25 mg/kg y que la recuperación de tanto los niveles de PCSK9 como los niveles de LDL empieza aproximadamente 20 días después de alcanzarse el punto más bajo (día 7) para la dosis única de 25 mg/kg. El punto más bajo para la dosis única de 25 mg/kg es en el día 7.

Ejemplo 10. Tolerabilidad de agentes de ARNi de AD-57928 optimizados

Se evaluaron los agentes de ARNi adicionales preparados basándose en las secuencias parentales de AD-57928 descritas en la Figura 12A (y Tabla 10) para la tolerabilidad en ratas. Se administraron subcutáneamente ratas macho con 225 mg/kg de los agentes de ARNi indicados en los días 1, 8 y 15, y se sacrificaron y se les hizo la autopsia en el día 16 (véase la Tabla 15). Los animales se observaron para cualquier síntoma clínico diariamente y los pesos corporales de los animales se determinaron antes del estudio y semanalmente durante el estudio. En el día 16, se evaluó la sangre de los animales hematológicamente, para coagulación y para química del suero; el metabolismo del fármaco y la farmacocinética de los agentes se determinaron usando muestras de hígado de los animales; y se analizaron el corazón, pulmones (hinchados), riñones, hígado, bazo, testículos, y el primer y último sitios de inyección para cualquier cambio. No hubo cambios en signos clínicos, observaciones visuales del sitio de inyección, química del suero, coagulación o patología microscópica del hígado, bazo, pulmón, corazón o testículos. La Tabla 16 proporciona un resumen de los pesos del hígado, los pesos corporales finales, los resultados de los análisis hematológicos y las puntuaciones de gravedad de la patología para los sitios de inyección finales y los riñones para cada agente probado.

Tabla 15. Programas de dosificación

Grupo de dosis	TA	Dosis (mg/kg)	Vol. de dosis (ml/kg)	Nº de machos	Programa de dosificación	Nx Día
1	PBS	0	5	3	SC en los días 1, 8 y 15	Día 16
2	AD-57928 (parental)	225		3		
3	AD-59849	225		3		
4	AD-59223	225		3		
5	AD-59228	225		3		
6	AD-60688	225		3		
7	AD-60212	225		3		

Tabla 16. Resumen de tolerabilidad

	<u>AD-57928 (parental)</u>	<u>AD-59849</u>	<u>AD-59223</u>	<u>AD-59228</u>	<u>AD-60688</u>	<u>AD-60212</u>
<u>Nº PS</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u>6</u>
<u>Nº 2°F</u>	<u>21</u>	<u>15</u>	<u>12</u>	<u>21</u>	<u>9</u>	<u>12</u>
<u>Nº dT</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
<u>[Hígado] (µg/g)</u>	<u>907±62</u>	<u>1139±160</u>	<u>1277±231</u>	<u>1999±424</u>	<u>1624±147</u>	<u>1258±286</u>

ES 2 657 608 T3

	<u>AD-57928</u> <u>(parental)</u>	<u>AD-59849</u>	<u>AD-59223</u>	<u>AD-59228</u>	<u>AD-60688</u>	<u>AD-60212</u>
<u>BW final</u> <u>(% del control)</u>	<u>-2.1 %</u>	<u>-4.6 %</u>	<u>-2.1 %</u>	<u>-6.8 %</u>	<u>-0.5 %</u>	<u>-2.9 %</u>
<u>Día 16</u> <u>Hematología</u>	<u>Sin cambio</u>	<u>Sin cambio</u>	<u>↑WBC, ↑LYM,</u> <u>hemólisis</u>	<u>Sin cambio</u>	<u>Sin cambio</u>	<u>Sin</u> <u>cambio</u>
<u>Día 16</u> <u>Inflamación del</u> <u>sitio de iny. final</u>	<u>3/3 (1.7)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>	<u>2/3 (1.5)</u>	<u>3/3 (2.3)</u>	<u>2/3 (1.0)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>
<u>Día 16</u> <u>Gránulos</u> <u>basófilos, riñón</u>	<u>3/3 (2.0)</u>	<u>3/3 (2.3)</u>	<u>3/3 (1.0)</u>	<u>3/3 (2.0)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>

Puntuaciones de gravedad de la patología: 1 = mínima; 2 = ligera; 3 = moderada

BW = Peso corporal

WBC = Glóbulos blancos

LYM = Linfocitos

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS

5 <120> COMPOSICIONES DE ARNi DE PCSK9 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> 121301-00420

<140> NUEVA SOLICITUD

10 <141> Simultáneamente con la presente

<150> 61/892,188

<151> 2013-10-17

15 <150> 61/886,916

<151> 2013-10-04

<150> 61/793,530

<151> 2013-03-15

20

<150> 61/733,518

<151> 2012-12-05

<160> 1666

25

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de desconocido: Péptido de translocación de la membrana hidrófobo a modo de ejemplo"

<400> 1

5 Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 2

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de desconocido: Péptido de análogo de RFGF"

<400> 2

20 Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 3

<211> 13

25 <212> PRT

<213> Virus de la inmunodeficiencia humana

<400> 3

30 Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

5 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 5

10 <211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 5

gcatcctggg ctacactga 19

20

<210> 6

<211> 20

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético"

30

<400> 6

tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 7
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética"

10 <400> 7
ccagggtggtc tcctcc 16

<210> 8
15 <211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 8
acgtggctgg cattgca 17

25
<210> 9
<211> 23
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 9

aagtggatca gtctctgcct caa

23

5

<210> 10

<211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética"

15

<400> 10

catgatgctg tctgccgagc cg

22

<210> 11

20

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<220>

30

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

<400> 11

cuuacgcuga guacuucgat t

21

<210> 12

5 <211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

<400> 12

20 ucgaaguacu cagcguaagt t

21

<210> 13

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 13

cgaggacggc gacuacgagg a

21

<210> 14
 <211> 21
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

 <400> 14
 accgcugcgc caaggauccg u 21
 15

 <210> 15
 <211> 21
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 25 Oligonucleótido sintético"

 <400> 15
 gcugcgccaa ggauccgugg a 21
 30

 <210> 16
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<400> 18

ccgccgggga uaccucacca a

21

5 <210> 19

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 19

gccggggaua ccucaccaag a

21

<210> 20

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 20

30 ccggggauac cucaccaaga u

21

<210> 21

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 21

10 auaccucacc aagaucugc a

21

<210> 22

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 22

25 caccaagauc cugcauguc u

21

<210> 23

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 23

caagaucug caugucuucc a

21

5

<210> 24

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 24

guugcccau gucgacuaca u

21

20

<210> 25

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 25

gcccgaugc gacuacaug a

21

<210> 26

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 26

ccaugcgcac uacaucgagg a 21

15

<210> 27

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 27

ucgacuacau cgaggaggac u 21

<210> 28

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 28

acuacaucga ggaggacucc u

21

<210> 29

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 29

20 uacaucgagg aggacuccuc u

21

<210> 30

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 30

ucgaggagga cuccucuguc u

21

<210> 31

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 31

cgaggaggac uccucugucu u

21

15

<210> 32

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 32

guaccgggcg gaugaauacc a

21

30

<210> 33

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 33
ccugguggag guguaucucc u 21

10
<210> 34
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 34
cugguggagg uguaucuccu a 21

25 <210> 35
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 35

gguggaggug uaucuccuag a

21

5 <210> 36

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 36

uggaggugua ucuccuagac a

21

<210> 37

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 37

30 agguaguaucu ccuagacacc a

21

<210> 38

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 38

10 guaucuccua gacaccagca u

21

<210> 39

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 39

uauccuag acaccagcau a

21

25

<210> 40

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

5 <400> 40
 ucuccuagac accagcauac a 21

<210> 41
 <211> 21
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /note=“Descripción de secuencia artificial:
 15 Oligonucleótido sintético”

<400> 41
 uccuagacac cagcauacag a 21

20 <210> 42
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /note=“Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético”

30 <400> 42
 agacaccagc auacagagug a 21

<210> 43

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 43

caccagcaua cagagugacc a

21

15

<210> 44

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 44

uacagaguga ccaccgggaa a

21

<210> 45

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 45

acagagugac caccgggaaa u

21

<210> 46

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 46

20 gagugaccac cgggaaaucg a

21

<210> 47

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 47

ggaaaucgag ggcagguca u

21

<210> 48
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 48
aaucgagggc agggucaugg u 21
15

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 49
gcagggucau ggucaccgac u 21

30
<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 50

cagggucaug gucacccgacu u 21

10

<210> 51

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 51

ggucaugguc accgacuucg a 21

25

<210> 52

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 52

ucauggucac cgacuucgag a

21

5 <210> 53

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 53

aggacggggac cgcguuccac a

21

<210> 54

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 54

30 cgggacccgc uuccacagac a

21

<210> 55

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 55

10 uccacagaca ggccagcaag u

21

<210> 56

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 56

25 ccugcgcgug cucaacugcc a

21

<210> 57

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 57

cugcgcgugc ucaacugcca a

21

5

<210> 58

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 58

cgugcucaac ugccaaggga a

21

20

<210> 59

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 59

caccucaua ggccuggagu u

21

<210> 60

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 60

accucauag gccuggaguu u 21

15

<210> 61

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 61

cccucauagg ccuggaguuu a 21

30

<210> 62

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 62

ccucauaggc cuggaguuuu u

21

<210> 63

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 63

20 cucauaggcc uggaguuuu u

21

<210> 64

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 64

uaggccugga guuuuuucgg a

21

<210> 65
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 65
aggccuggag uuauucgga a 21
15

<210> 66
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 66
ggccuggagu uuauucgga a 21
30

<210> 67
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 67

gccuggaguu uauucgaaa a 21

10

<210> 68

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 68

ggaguuuuuu cggaaaagcc a 21

25

<210> 69

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 69

guuuauucgg aaaagccagc u

21

5 <210> 70

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 70

gggcuggggg u cgugcugguc a

21

<210> 71

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 71

30 ggucaccgc u gccggcaacu u

21

<210> 72

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 72

10 gggacgaugc cugccuacuac u

21

<210> 73

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 73

caacuuuggc cgcugugugg a

21

25

<210> 74

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 74

uuggccgcug uguggaccuc u

21

5

<210> 75

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 75

uggccgcugu guggaccucu u

21

20

<210> 76

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30

Oligonucleótido sintético”

<400> 76

ggccgcugug ugaccucuu u

21

<210> 77

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 77

uguguggacc ucuuugcccc a 21

15

<210> 78

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 78

gggaggacau cauuggugcc u 21

<210> 79

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 79

acugcagcac cugcuuugug u

21

<210> 80

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 80

20 gcauugcagc caugaugcug u

21

<210> 81

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 81

guugaggcag agacugaucc a

21

<210> 82
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 82
ugaggcagag acugauccac u 21
15

<210> 83
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 83
gaggcagaga cugauccacu u 21
30

<210> 84
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 84
ggcagagacu gauccacuuc u 21

10
<210> 85
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 85
cagagacuga uccacuuc u 21

25 <210> 86
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 86
 acugauccac uucucugcca a 21

5 <210> 87
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

15 <400> 87
 auccacuucu cugccaaaga u 21

<210> 88
 20 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 88
 30 ggccugguuc ccugaggacc a 21

<210> 89
 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 89

10 gguacugacc cccaaccugg u

21

<210> 90

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 90

25 guuggcagcu guuuugcagg a

21

<210> 91

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 91

uggcagcugu uuugcaggac u

21

5

<210> 92

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 92

gcagcuguuu ugcaggacug u

21

20

<210> 93

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 93

ucugccgggc ccacaacgcu u

21

<210> 94

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 94

cugccgggcc cacaacgcuu u

21

15

<210> 95

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 95

gcccacaacg cuuuuggggg u

21

30

<210> 96

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 96

cgcuuuuggg ggugaggug u

21

<210> 97

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 97

20 cuuuuggggg ugagguguc u

21

<210> 98

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 98

uuuugggggu gaggugucu a

21

<210> 99
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 99
ggggugaggg ugucuagcc a 21
15

<210> 100
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 100
gggugagggg gucuacgcca u 21
30

<210> 101
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 101

ggugagggug ucuacgccau u 21

10

<210> 102

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 102

agggugucua cgccauugcc a 21

25

<210> 103

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 103

gugucuacgc cauugccagg u

21

5 <210> 104

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 104

ugcagcgucc acacagcucc a

21

<210> 105

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 105

30 gcauggggac ccguguccac u

21

<210> 106

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 106

10 cccacaagcc gccugugcug a

21

<210> 107

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 107

25 gaggccacga ggucagccca a

21

<210> 108

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 108

cacgagguca gcccaaccag u

21

5

<210> 109

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 109

gggaggccag cauccagcu u

21

20

<210> 110

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 110

auccagcuu ccugcugcca u

21

<210> 111

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 111

ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

15

<210> 112

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 112

aaucccggcc ccucaggagc a 21

30

<210> 113

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 113

gcuggggcug agcuuuaaaa u

21

<210> 114

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 114

20 ggaggugcca ggaagcuccc u

21

<210> 115

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 115

acuguggggc auuucaccau u

21

<210> 116

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 116

ccaccaagga ggcaggauuc u

21

15

<210> 117

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 117

caccaaggag gcaggauucu u

21

30

<210> 118

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 118
accaaggagg caggauucuu u 21

10
<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 119
ggaggcagga uucuuccau u 21

25 <210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 120
gaggcaggau ucuuccaug a 21

5 <210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 121
ugauggcccu caucccagc u 21

<210> 122

20 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 122

30 cuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 123
<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 123

10 uuucuggaug gcaucuagcc a

21

<210> 124

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 124

uucuggaugg caucuagcca a

21

25

<210> 125

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 125

ucuggauggc aucuagccag a

21

5

<210> 126

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 126

cuggauggca ucuagccaga a

21

20

<210> 127

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 127

cuuuacucug cucuaugcca a

21

<210> 128

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 128

uuuacucugc ucuaugccag a

21

15

<210> 129

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 129

gcucuaugcc aggcugugcu a

21

<210> 130

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 130

cucagccaac ccgcuccacu a

21

<210> 131

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 131

20 ucagccaacc ccgcuccacua a

21

<210> 132

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 132

ccugccaagc ucacacagca a

21

<210> 133

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 133

gccaagcuca cacagcagga a

21

15

<210> 134

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 134

ccaagcucac acagcaggaa a

21

30

<210> 135

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 135

caagcucaca cagcaggaac u 21

10

<210> 136

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 136

aagcucacac agcaggaacu u 21

25

<210> 137

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 137

cugaagccaa gccucuucu a

21

5 <210> 138

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 138

ugaagccaag ccucuucuua a

21

<210> 139

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 139

30 gaagccaagc cucuucuua c u

21

<210> 140

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 140

10 aagccaagcc ucuucuacu u 21

<210> 141

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 141

25 agugaggcug ggaagggaa a 21

<210> 142

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 142

gugaggcugg gaaggggaac a 21

5

<210> 143

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 143

ggcugggaag ggaacacag a 21

20

<210> 144

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 144

gaaggggaac acagaccagg a 21

<210> 145

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 145

aaggggaaca cagaccagga a 21

15

<210> 146

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 146

aggggaacac agaccaggaa a 21

30

<210> 147

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 147

gggaacacag accaggaagc u

21

<210> 148

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 148

20 acugucccc cuugagcacc a

21

<210> 149

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 149

ccagcccccac ccaagcaagc a

21

<210> 150
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 150
ccccaccaa gcaagcagac a 21
15

<210> 151
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 151
cccaccaag caagcagaca u 21
30

<210> 152
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 152

ccaccaagc aagcagacau u 21

10

<210> 153

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 153

caccaagca agcagacau u 21

25

<210> 154

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 154

acccaagcaa gcagacauuu a

21

5 <210> 155

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 155

cccaagcaag cagacauuuu u

21

<210> 156

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 156

30 ccaagcaagc agacauuuu u

21

<210> 157

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 157

10 caagcaagca gacauuuau u 21

<210> 158

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 158

25 aagcaagcag acauuuau u 21

<210> 159

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 159

agcaagcaga cauuuauuu u

21

5

<210> 160

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 160

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 161

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 161

aagcagacau uuauuuuuug a

21

<210> 162

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 162

agcagacauu uaucuuuugg a 21

15

<210> 163

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 163

gcagacauuu aucuuuuggg u 21

<210> 164

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 164

agacauuuau cuuuugguc u

21

<210> 165

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 165

20 gacauuuau uuuugguc u

21

<210> 166

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 166

acauuuau uuuugguc u

21

<210> 167
 <211> 21
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

 <400> 167
 uuuaucuuuu gggucugucc u 21
 15

 <210> 168
 <211> 21
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 25 Oligonucleótido sintético"

 <400> 168
 uuauuuuuug ggucuguccu u 21
 30

 <210> 169
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 169
uaucuuuugg gucuguccuc u 21

10
<210> 170
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 170
aucuuuuggg ucuguccucu u 21

25 <210> 171
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 171

ucuuuugggu cuguccuc u

21

5 <210> 172

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 172

uuuugggucu guccucucug u

21

<210> 173

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 173

30 uuugggucug uccucucugu u

21

<210> 174

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 174

10 uugggucugu ccucucuguu u 21

<210> 175

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 175

25 ugggucuguc cucucuguug a 21

<210> 176

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 176

gggucugucc ucucuguugc a

21

5

<210> 177

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 177

ggucuguccu cucuguugcc u

21

20

<210> 178

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 178

gucuguccuc ucuguugccu u

21

<210> 179

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 179

ucuguccucu cuguugccuu u

21

15

<210> 180

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 180

cuguccucuc uguugccuuu u

21

<210> 181

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 181

uguccucucu guugccuuuu u

21

<210> 182

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 182

20 guccucucug uugccuuuuu a

21

<210> 183

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 183

uuuuuagac cuguuuugcu u

21

<210> 184
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 184
uuucuagacc uguuuugcuu u 21
15

<210> 185
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 185
uucuagaccu guuuugcuu u 21
30

<210> 186
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 186

ucuagaccug uuuugcuuuu u 21

10

<210> 187

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 187

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 188

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 188

uagaccuguu uugcuuuugu a

21

5 <210> 189

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 189

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 190

20 <211> 18

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 190

30 gaccuguuuu gcuuuugu

18

<210> 191

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 191

10 agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 192

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 192

25 uuuuguaacu ugaagauuu u 21

<210> 193

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 193

uuuguaacuu gaagauuuu a

21

5

<210> 194

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 194

uuguaacuug aagauuuuu u

21

20

<210> 195

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 195

uguaacuuga agauuuuuau u

21

<210> 196

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 196

guaacuugaa gauauuuauu u

21

15

<210> 197

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 197

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 198

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 198

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 199

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 199

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 200

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 200

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 201

<211> 19

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 201

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 202

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 202

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 203

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 205

uagaccuguu uugcuuuugu

20

5 <210> 206

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 206

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 207

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 207

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 208

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 208

10 uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 209

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 209

agaccuguuu ugcuuuugu

19

25

<210> 210

<211> 18

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 210

gaccuguuuu gcuuuugu

18

5

<210> 211

<211> 18

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 211

gaccuguuuu gcuuuugu

18

20

<210> 212

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 212

agaccuguuuu ugcuuuugu

19

<210> 213

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 213

uagaccuguu uugcuuuugu

20

15

<210> 214

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 214

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 215

30

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 215

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 216

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 216

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 217

<211> 20

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 217

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 218

<211> 19

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 218

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 219

<211> 22

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 219

ucuagaccug uuuugcuuuu gu

22

30

<210> 220

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 222

uuuucuagac cuguuuugcu u

21

5 <210> 223

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 223

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 224

20 <211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 224

30 agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 225

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 225

10 agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 226

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 226

agaccuguuu ugcuuuugu

19

25

<210> 227

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 227

agaccuguuu ugcuuuugu 19

5

<210> 228

<211> 19

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 228

agaccuguuu ugcuuuugu 19

20

<210> 229

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 229

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 230

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 230

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 231

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 231

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 232

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 232

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 233

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 233

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 234

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 234

uccuoguagu cgccguccuc guc

23

<210> 235

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 235

acggaucuu ggcgcagcgg ugg

23

15

<210> 236

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 236

uccacggauc cuuggcgcag cgg

23

30

<210> 237

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 237

uccuucagca ccaccacgua ggu 23

10

<210> 238

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 238

uggugaggua uccccggcgg gca 23

25

<210> 239

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 239

uuggugaggu auccccggcg ggc

23

5 <210> 240

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 240

ucuuggugag guauccccgg cgg

23

<210> 241

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 241

30 aucuugguga gguauccccg gcg

23

<210> 242

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 242

10 ugcaggau cu uggugaggua ucc 23

<210> 243

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 243

25 aagacaugca ggaucuuggu gag 23

<210> 244

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 244

uggaagacau gcaggauuu ggu

23

5

<210> 245

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 245

auguagucga cauggggcaa cuu

23

20

<210> 246

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 246

ucgauguagu cgacaugggg caa

23

<210> 247

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 247

uccucgaugu agucgacaug ggg

23

15

<210> 248

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 248

aguccuccuc gauguagucg aca

23

<210> 249

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 249

aggaguccuc cucgauguag ucg

23

<210> 250

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 250

20 agaggagucc uccucgaugu agu

23

<210> 251

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 251

agacagagga guccuccucg aug

23

<210> 252
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 252
aagacagagg aguccuccuc gau 23
15

<210> 253
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 253
ugguauucau ccgcccgua ccg 23
30

<210> 254
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 254

aggagauaca ccuccaccag gcu 23

10

<210> 255

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 255

uaggagauac accuccacca ggc 23

25

<210> 256

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 256

ucuaggagau acaccuccac cag

23

5 <210> 257

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 257

ugucuaggag auacaccucc acc

23

<210> 258

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 258

30 uggugucuag gagauacacc ucc

23

<210> 259

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 259

10 augcuggugu cuaggagau cac 23

<210> 260

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 260

25 uaugcuggug ucuaggagau aca 23

<210> 261

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 261

uguaugcugg ugucuaggag aua

23

5

<210> 262

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 262

ucuguaugcu ggugucuagg aga

23

20

<210> 263

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 263

ucacucugua ugcugguguc uag

23

<210> 264

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 264

uggucacucu guaugcuggu guc

23

15

<210> 265

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 265

uuucccgug gucacucugu aug

23

<210> 266

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 266

auuucccggu ggucacucug uau

23

<210> 267

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 267

20 ucgauuuccc gguggucacu cug

23

<210> 268

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 268

augaccucgc ccucgauuuc ccg

23

<210> 269
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 269
accaugaccc ugcccucgau uuc 23
15

<210> 270
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 270
agucggugac caugaccug ccc 23
30

<210> 271
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 271

aagucgguga ccaugaccu gcc 23

10

<210> 272

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 272

ucgaagucgg ugaccaugac ccu 23

25

<210> 273

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 273

ucucgaaguc ggugaccaug acc

23

5 <210> 274

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 274

uguggaagcg ggucccgucc ucc

23

<210> 275

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 275

30 ugucugugga agcggguccc guc

23

<210> 276

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 276

10 acuugcuggc cugucugugg aag

23

<210> 277

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 277

25 uggcaguuga gcacgcgcag gcu

23

<210> 278

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 278

uuggcaguug agcacgcgca ggc 23

5

<210> 279

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 279

uucccuuggc aguugagcac gcg 23

20

<210> 280

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 280

aacuccaggc cuaugaggu gcc 23

<210> 281

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 281

aaacuccagg ccuaugaggg ugc

23

15

<210> 282

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 282

uaaacuccag gccuaugagg gug

23

<210> 283

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 283

auaaacucca ggccuaugag ggu

23

<210> 284

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 284

20 aauaaacucc aggccuauga ggg

23

<210> 285

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 285

uccgaauaaa cuccaggccu aug

23

<210> 286

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 286

uuccgaauaa acuccaggcc uau

23

15

<210> 287

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 287

uuuccgaaua aacuccaggc cua

23

30

<210> 288

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 290

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc

23

5 <210> 291

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 291

ugaccagcac gaccccagcc cuc

23

<210> 292

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 292

30 aaguugccgg cagcggugac cag

23

<210> 293

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 293

10 aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 294

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 294

25 uccacacagc ggccaaguu ggu 23

<210> 295

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 295

agagguccac acagcggcca aag 23

5

<210> 296

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 296

aagaggucca cacagcgcc aaa 23

20

<210> 297

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 297

aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 298

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 298

uggggcaaag agguccacac agc 23

15

<210> 299

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 299

aggcaccaau gauguccucc ccu 23

<210> 300

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 300

acacaaagca ggugcugcag ucg

23

<210> 301

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 301

20 acagcaucau ggcugcaaug cca

23

<210> 302

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 302

uggaucaguc ucugccucaa cuc

23

<210> 303
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 303
aguggaucag ucucugccuc aac 23
15

<210> 304
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 304
aaguggauca gucucugccu caa 23
30

<210> 305
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<400> 307

uuggcagaga aguggaucag ucu

23

5 <210> 308

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 308

aucuuuggca gagaagugga uca

23

<210> 309

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 309

30 ugguccucag ggaaccaggc cuc

23

<210> 310

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 310

10 accagguugg gggucaguac ccg

23

<210> 311

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 311

uccugcaaaa cagcugccaa ccu

23

25

<210> 312

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 312

aguccugcaa aacagcugcc aac

23

5

<210> 313

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 313

acaguccugc aaaacagcug cca

23

20

<210> 314

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 314

aagcguugug ggccccgcag acc

23

<210> 315

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 315

aaagcguugu gggcccggca gac 23

15

<210> 316

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 316

acccccaaa gcguguggg ccc 23

30

<210> 317

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 317

acaccucac ccccaaaagc guu

23

<210> 318

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 318

20 agacaccuc acccca aaa gcg

23

<210> 319

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 319

uagacaccu cacccca aaa agc

23

<210> 320

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 320

uggcguagac acccucaccc cca

23

15

<210> 321

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 321

auggcguaga caccucacc ccc

23

30

<210> 322

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 324

accuggcaau ggcguaagaca ccc

23

5 <210> 325

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 325

uggagcugug uggacgcugc agu

23

<210> 326

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 326

30 aguggacacg gguccccaug cug

23

<210> 327

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 327

10 ucagcacagg cggcuugugg gug

23

<210> 328

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 328

uugggcugac cucguggccu cag

23

25

<210> 329

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 329

acugguuggg cugaccucgu ggc

23

5

<210> 330

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 330

aagcguggau gcuggccucc cug

23

20

<210> 331

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 331

auggcagcag gaagcgugga ugc

23

<210> 332

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 332

ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23

15

<210> 333

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 333

ugcuccugag gggccgggau ucc 23

<210> 334

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 334

auuuuaaagc ucagccccag ccc

23

<210> 335

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 335

20 agggagcuuc cuggcaccuc cac

23

<210> 336

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 336

aauggugaaa ugccccacag uga

23

<210> 337

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 337

agaauccugc cuccuuggug gag 23

15

<210> 338

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 338

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

30

<210> 339

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 341

ucaugggaag aauccugccu ccu

23

5 <210> 342

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 342

agcuggagau gagggccauc agc

23

<210> 343

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 343

30 ugcuaugauc cauccagaaa gcu

23

<210> 344

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 344

10 uggcuagaug ccauccagaa agc 23

<210> 345

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 345

25 uuggcuagau gccauccaga aag 23

<210> 346

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 346

ucuggcuaga ugccauccag aaa

23

5

<210> 347

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 347

uucuggcuag augccaucca gaa

23

20

<210> 348

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 348

uuggcauaga gcagaguaaa ggu

23

<210> 349

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 349

ucuggcauag agcagaguaa agg

23

15

<210> 350

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 350

uagcacagcc uggcauagag cag

23

<210> 351

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 351

uaguggagcg gguuggcuga gac

23

<210> 352

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 352

20 uuaguggagc gguuggcug aga

23

<210> 353

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 353

uugcugugug agcuuggcag gca

23

<210> 354

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 354

uuccugcugu gugagcuugg cag 23

15

<210> 355

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 355

uuuccugcug ugugagcuug gca 23

30

<210> 356

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 358

uaagaagagg cuuggcuuca gag

23

5 <210> 359

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 359

uuaagaagag gcuuggcuuc aga

23

<210> 360

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 360

30 aguaagaaga ggcuuggcuu cag

23

<210> 361

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 361

10 aaguaagaag aggcuggcu uca 23

<210> 362

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 362

uuuucccuuc ccagccucac ugu 23

25

<210> 363

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 363

uguuucccuu cccagccuca cug

23

5

<210> 364

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 364

ucuguguucc ccuucccagc cuc

23

20

<210> 365

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 365

uccuggucug uguuucccuu ccc

23

<210> 366

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 366

uuccuggucu guguucccu ucc

23

15

<210> 367

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 367

uuuccugguc uguguuccc uuc

23

<210> 368

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 368

agcuuccugg ucuguguucc ccu

23

<210> 369

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 369

20 uggugcucaa ggaggacag uug

23

<210> 370

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 370

ugcuugcuug ggugggcug gug

23

<210> 371
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 371
ugucugcuug cuuggguggg guc 23
15

<210> 372
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 372
augucugcuu gcuugggugg ggc 23
30

<210> 373
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 373

aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

10

<210> 374

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 374

aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

25

<210> 375

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 375

uaaaugucug cuugcuuggg ugg

23

5 <210> 376

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 376

auaaaugucu gcuugcuugg gug

23

<210> 377

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 377

30 aaauaauguc ugcuugcuug ggu

23

<210> 378

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 378

10 agauaaaugu cugcuugcuu ggg

23

<210> 379

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 379

aagauaaaug ucugcuugcu ugg

23

25

<210> 380

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 380

aaagauaaau gucugcuugc uug

23

5

<210> 381

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 381

aaaagauaa augucugcuu gcu

23

20

<210> 382

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 382

ucaaagaua aaugucugcu ugc

23

<210> 383

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 383

uccaaaagau aaaugucugc uug

23

15

<210> 384

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 384

acccaaaaga uaaugucug cuu

23

<210> 385

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 385

agacccaaaa gauaaauguc ugc

23

<210> 386

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 386

20 aagacccaaa agauaaaugu cug

23

<210> 387

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 387

acagacccaa aagauaaaug ucu

23

<210> 388
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 388
aggacagacc caaaagauaa aug 23
15

<210> 389
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 389
aaggacagac caaaagaua aaU 23
30

<210> 390
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 390

agaggacaga cccaaaagau aaa

23

10

<210> 391

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 391

aagaggacag acccaaaga uaa

23

25

<210> 392

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 392

agagaggaca gacccaaaag aua

23

5 <210> 393

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 393

acagagagga cagacccaaa aga

23

<210> 394

20 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 394

30 aacagagagg acagacccaa aag

23

<210> 395

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 395

10 aaacagagag gacagaccca aaa 23

<210> 396

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 396

25 ucaacagaga ggacagacc aaa 23

<210> 397

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 397

ugcaacagag aggacagacc caa

23

5

<210> 398

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 398

aggcaacaga gaggacagac cca

23

20

<210> 399

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 399

aaggcaacag agaggacaga ccc

23

<210> 400

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 400

aaaggcaaca gagaggacag acc 23

15

<210> 401

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 401

aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210> 402

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 402

aaaaaggcaa cagagaggac aga

23

<210> 403

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 403

20 uaaaaaggca acagagagga cag

23

<210> 404

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 404

aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 405

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 405

aaagcaaac aggucuagaa aag

23

15

<210> 406

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 406

aaaagcaaaa caggucuaga aaa

23

30

<210> 407

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 407

aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

10

<210> 408

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 408

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 409

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 409

uacaaaagca aacaggucu aga

23

5 <210> 410

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 410

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 411

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 411

30 acaaaagcaa aacaggucau a

21

<210> 412

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 412

10 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 413

<211> 23

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 413

aaauaucuuc aaguacaaa agc 23

25

<210> 414

<211> 23

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 414

uaaaauaucu caaguuacaa aag

23

5

<210> 415

<211> 23

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 415

auaaaauaucu ucaaguuaca aaa

23

20

<210> 416

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 416

aauaaaauauc uucaaguuac aaa

23

<210> 417

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 417

aaauaaaau cuucaaguua caa

23

15

<210> 418

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 418

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 419

30

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 419

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 420

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 420

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 421

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 421

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 422
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 422
acaaaagcaa aacaggucua g 21
15

<210> 423
<211> 22
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 423
acaaaagcaa aacaggucua ga 22

30
<210> 424
<211> 22
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 424

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

10

<210> 425

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 425

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

25

<210> 426

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 426

acaaaagcaa aacaggucua ga

22

5 <210> 427

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 427

acaaaagcaa aacaggucua ga

22

<210> 428

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 428

30 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 429

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 429

10 acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 430

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 430

25 acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 431

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 431

acaaaagcaa aacaggucu

19

5

<210> 432

<211> 20

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 432

acaaaagcaa aacaggucua

20

20

<210> 433

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 433

acaaaagcaa aacaggucua

20

<210> 434

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 434

acaaaagcaa aacaggucua 20

15

<210> 435

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 435

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 436

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 436

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 437

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 437

20 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 438

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 438

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 439

<211> 23

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 439

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

15

<210> 440

<211> 23

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 440

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 441

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 441
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10
<210> 442
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 442
aaaagauaa augucugcuu gcu 23

25 <210> 443
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 443

aagcaaaaaca ggucuagaaa agu

23

5 <210> 444

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 444

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 445

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 445

30 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 446

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 446

10 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 447

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 447

25 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 448

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 448

acaaaagcaa aacaggucua g

21

5

<210> 449

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 449

acaaaagcaa aacaggucua g

21

20

<210> 450

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 450

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 453

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 454

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 454

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 455

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 455

cgaggacggc gacuacgagg a

21

<210> 456

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 456

gccggggaua ccucaccaag a

21

15

<210> 457

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 457

gcccgaugc gacuacaug a

21

30

<210> 458

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 458

ccugguggag guguaucucc u

21

10

<210> 459

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 459

uccuagacac cagcauacag a

21

25

<210> 460

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 460
gcagggucau ggucaccgac u 21

5 <210> 461
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 461
ccugcgcgug cucaacugcc a 21

<210> 462

20 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 462

30 uaggccugga guuuauucgg a 21

<210> 463
<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 463

10 gggacgaugc cugccuacuac u 21

<210> 464

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 464

25 gcauugcagc caugaugcug u 21

<210> 465

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 465

ggccugguuc ccugaggacc a

21

5

<210> 466

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 466

cgcuuuuggg ggugaggug u

21

20

<210> 467

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 467

uuuucuagac cuguuugcu u

21

<210> 468

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 468

ccggggauac cucaccaaga u

21

15

<210> 469

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 469

ccaugcgcac uacaucgagg a

21

<210> 470

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 470

cugguggagg uguaucuccu a

21

<210> 471

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 471

20 agacaccagc auacagagug a

21

<210> 472

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 472

cagggucaug gucaccgacu u

21

<210> 473
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 473
cugcgcgugc ucaacugcca a 21
15

<210> 474
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 474
aggccuggag uuuauucgga a 21
30

<210> 475
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 475

caacuuuggc cgcugugugg a

21

10

<210> 476

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 476

guugaggcag agacugaucc a

21

25

<210> 477

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 477

gguacugacc cccaaccugg u

21

5 <210> 478

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 478

cuuuuggggg ugaggguguc u

21

<210> 479

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 479

30 accgcugcgc caaggauccg u

21

<210> 480

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 480

10 ucgacuacau cgaggaggac u

21

<210> 481

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 481

gguggaggug uaucuccuag a

21

25

<210> 482

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 482

caccagcaua cagagugacc a

21

5

<210> 483

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 483

ggucaugguc accgacuucg a

21

20

<210> 484

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 484

cgugcucaac ugccaaggga a

21

<210> 485

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 485

ggccuggagu uuauucgaa a 21

15

<210> 486

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 486

uuggccgcug uguggaccuc u 21

<210> 487

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 487

ugaggcagag acugauccac u

21

<210> 488

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 488

20 guuggcagcu guuuugcagg a

21

<210> 489

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 489

uuuugggggu gagggugucu a

21

<400> 494

uacagaguga ccaccgggaa a

21

5 <210> 495

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 495

ucauggucac cgacuucgag a

21

<210> 496

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 496

30 caccucaua ggccuggagu u

21

<210> 497

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 497

10 gccuggaguu uauucggaaa a

21

<210> 498

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 498

25 uggccgcugu guggaccucu u

21

<210> 499

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 499

gaggcagaga cugauccacu u

21

5

<210> 500

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 500

uggcagcugu uuugcaggac u

21

20

<210> 501

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 501

ggggugaggg ugucuagcc a

21

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 504

agguguaucu ccuagacacc a

21

<210> 505

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 505

20 acagagugac caccggaaa u

21

<210> 506

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 506

aggacgggac ccgcuuccac a

21

<400> 511

gcagcuguuu ugcaggacug u

21

5 <210> 512

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 512

gggugagggg gucuacgcca u

21

<210> 513

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 513

30 cuacguggug gucgugaagg a

21

<210> 514

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 514

10 caagauccug caugucuucc a

21

<210> 515

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 515

ucgaggagga cuccucuguc u

21

25

<210> 516

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 516

guaucuccua gacaccagca u

21

5

<210> 517

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 517

gagugaccac cgggaaaucg a

21

20

<210> 518

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 518

cgggaccgc uuccacagac a

21

<210> 519
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

10

<400> 519
cccucauagg ccuggaguuu a 21

15

<210> 520
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

25

<400> 520
guuuauucgg aaaagccagc u 21

30

<210> 521
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 521

uguguggacc ucuuugcccc a

21

<210> 522

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 522

20 cagagacuga uccacuucuc u

21

<210> 523

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 523

ucugccgggc ccacaacgcu u

21

<210> 524
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 524
ggugagggug ucuacgcau u 21
15

<210> 525
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 525
cccgccggg auaccucacc a 21

30
<210> 526
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 5 Oligonucleótido sintético"

<400> 526
 cgaggaggac uccucugucu u 21

10
 <210> 527
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
 <400> 527
 uaucuccuag acaccagcau a 21

25
 <210> 528
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 528

ggaaaucgag ggcagguca u

21

5 <210> 529

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 529

uccacagaca ggccagcaag u

21

<210> 530

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 530

30 ccucauaggc cuggaguuuu u

21

<210> 531

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 531

10 gggcuggggg u cgugcugguc a 21

<210> 532

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 532

25 gggaggacau cauuggugcc u 21

<210> 533

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 533

acugauccac uucucugcca a

21

5

<210> 534

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 534

cugccgggcc cacaacgcuu u

21

20

<210> 535

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 535

agggugucua cgccauugcc a

21

<210> 536

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 536

ccgccgggga uaccucacca a

21

15

<210> 537

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 537

guugcccca u gucguaca u

21

<210> 538

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 538

guaccgggcg gaugauacc a

21

<210> 539

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 539

20 ucuccuagac accagcauac a

21

<210> 540

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 540

aaucgagggc aggucaugg u

21

<210> 541
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 541
cucauaggcc uggaguuuau u 21
15

<210> 542
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 542
ggucaccgcu gccggaacu u 21
30

<210> 543
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 543

acugcagcac cugcuugug u

21

10

<210> 544

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 544

auccacuucu cugccaaga u

21

25

<210> 545

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 545
gccacaacg cuuuuggggg u 21

5 <210> 546
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 546
gugucuacgc cauugccagg u 21

<210> 547

20 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 547

30 ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

<210> 548
<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 548

10 ugauggcccu caucccagc u

21

<210> 549

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 549

cugaagccaa gccucuucu a

21

25

<210> 550

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 550

acugucccuc cuugagcacc a

21

5

<210> 551

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 551

caagcaagca gacauuuuau u

21

20

<210> 552

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 552

uauuuuuugg gucuguccuc u

21

<210> 553

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 553

uguccucucu guugccuuuu u 21

15

<210> 554

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 554

uuguaacuug aagauuuuu u 21

<210> 555

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 555

cuuuacucug cucuaugcca a

21

<210> 556

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 556

20 aggggaacac agaccaggaa a

21

<210> 557

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 557

uugggucugu ccucucuguu u

21

<210> 558
 <211> 21
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

 <400> 558
 ugcagcgucc acacagcucc a 21
 15

 <210> 559
 <211> 21
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 25 Oligonucleótido sintético"

 <400> 559
 aaucccggcc ccucaggagc a 21
 30

 <210> 560
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 560

uuucuggaug gcaucuagcc a 21

10

<210> 561

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 561

gaagccaagc cucuucuac u 21

25

<210> 562

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 562

ccagccccac ccaagcaagc a

21

5 <210> 563

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 563

aagcaagcag acauuuau cu u

21

<210> 564

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 564

30 ucuuuugggu cuguccuc u

21

<210> 565

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 565

10 guccucucug uugccuuuuu a 21

<210> 566

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 566

25 uguaacuuga agauuuuuu u 21

<210> 567

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 567

uuuacucugc ucuauGCCag a

21

5

<210> 568

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 568

ccaagcaagc agacauuuau u

21

20

<210> 569

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 569

ugggucuguc cucucuguug a

21

<210> 570

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 570

gcauggggac ccguguccac u

21

15

<210> 571

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 571

ucuggauggc aucuagccag a

21

<210> 572

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 572

aagccaagcc ucuucuacu u

21

<210> 573

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 573

20 cccacccaa gcaagcagac a

21

<210> 574

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 574

agcaagcaga cauuuauuu u

21

<210> 575
 <211> 21
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

 <400> 575
 uuuugggucu guccucucug u 21
 15

 <210> 576
 <211> 21
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 25 Oligonucleótido sintético"

 <400> 576
 uuucuagacc uguuuugcuu u 21
 30

 <210> 577
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 577
accaaggagg caggauucuu u 21

10
<210> 578
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 578
ucagccaacc cgcuccacua a 21

25 <210> 579
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 579

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 580

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 580

gggucugucc ucucuguugc a

21

<210> 581

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 581

30 cccacaagcc gccugugcug a

21

<210> 582

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 582

10 gcuggggcug agcuuuaaaa u

21

<210> 583

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 583

gcucuaugcc aggcugugcu a

21

25

<210> 584

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 584

gugaggcugg gaaggggaac a

21

5

<210> 585

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 585

cccaccaag caagcagaca u

21

20

<210> 586

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 586

gcagacauuu aucuuuuggg u

21

<210> 587

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 587

uuugggucug uccucucugu u

21

15

<210> 588

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 588

uucuagaccu guuuugcuuu u

21

<210> 589

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 589

ggaggcagga uucuucccau u

21

<210> 590

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 590

20 ccugccaagc ucacacagca a

21

<210> 591

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 591

aagcagacau uuaucuuuug a

21

<210> 592

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 592

ucuagaccug uuuugcuuuu u

21

15

<210> 593

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 593

gaggccacga ggucagccca a

21

30

<210> 594

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 594

ggaggugcca ggaagcucc u 21

10

<210> 595

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 595

cucagccaac cgcuccacu a 21

25

<210> 596

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 596

ggcugggaag gggaacacag a

21

5 <210> 597

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 597

ccaccaagc aagcagacu u

21

<210> 598

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 598

30 agacauuuau cuuuuggguc u

21

<210> 599

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 599

10 ggucuguccu cucuguugcc u 21

<210> 600

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 600

25 cuagaccugu uuuguuuug u 21

<210> 601

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 601

gaggcaggau ucuucccaug a

21

5

<210> 602

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 602

ccaagcucac acagcaggaa a

21

20

<210> 603

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 603

agcagacauu uaucuuuugg a

21

<210> 604

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 604

guaacuugaa gauauuuauu u

21

15

<210> 605

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 605

cacgagguca gcccaaccag u

21

<210> 606

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 606

acuguggggc auuucaccau u

21

<210> 607

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 607

20 gaaggggaac acagaccagg a

21

<210> 608

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 608

caccaagca agcagacauu u

21

<210> 609

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 609

acauuuau cu uuugggucug u

21

15

<210> 610

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 610

gucuguccuc ucuguugccu u

21

30

<210> 611

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 613

aagcucacac agcaggaacu u

21

5 <210> 614

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 614

gacauuuauc uuuugggucu u

21

<210> 615

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 615

30 uuuucuagac cuguuuugcu u

21

<210> 616

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 616

10 gggaggccag cauccagcu u 21

<210> 617

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 617

25 ccaccaagga ggcaggauuc u 21

<210> 618

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 618

gccaagcuca cacagcagga a

21

5

<210> 619

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 619

aaggggaaca cagaccagga a

21

20

<210> 620

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 620

acccaagcaa gcagacauuu a

21

<210> 621

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 621

uuuauuuuu gggucugucc u

21

15

<210> 622

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 622

ucuguccucu cuguugccuu u

21

<210> 623

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 623

uuuuguaacu ugaagauuu u

21

<210> 624

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 624

20 uucuggaugg caucuagcca a

21

<210> 625

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 625

ugaagccaag ccucuucua a

21

<210> 626

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 626

uuauuuuuug ggucuguccu u

21

15

<210> 627

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 627

uuuuuagac cuguuuugcu u

21

30

<210> 628

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 630

caagcucaca cagcaggaac u

21

5 <210> 631

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 631

gggaacacag accaggaagc u

21

<210> 632

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 632

30 cccaagcaag cagacauuuu u

21

<210> 633

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 633

10 cuguccucuc uguugccuuu u 21

<210> 634

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 634

25 uuuguaacuu gaagauuuu a 21

<210> 635

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 635

cuggauggca ucuagccaga a

21

5

<210> 636

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 636

agugaggcug ggaagggaa a

21

20

<210> 637

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 637

aucuuuuggg ucuguccu u

21

<210> 638

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 638

cacuuacgcg uaguacuucg a

21

15

<210> 639

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 639

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 640

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 640

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 641

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 641

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 642

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 642

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 643

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 643

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 644

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 644

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 645

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 645

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 646

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 646

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 647

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 647

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 648

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 648

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 649

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 649

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 650

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 650

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 651

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 651

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 652

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 652

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 653

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 653

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 654

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 654

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 655

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 655

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 656

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 656

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 657

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 657

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 658

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 658

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 659

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 659

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 660

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 660

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 661

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 661

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 662

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 664

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 665

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 665

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 666

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 666

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 667

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 667

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 668

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 668

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 669

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 669

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 670

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 670

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 671

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 671

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 672

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 672

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

15

<210> 673

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 673

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 674

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 674

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 675

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 675

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 676

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 676

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 677

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 677

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 678

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 678

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 679

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 679

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 680

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 680

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 681

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 681

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 682

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 682

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 683

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 683

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 684

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 684

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 685

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 685

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 686

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 686

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 687

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 687

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 688

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 688

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 689

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 689

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 690

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 690

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 691

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 691

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 692

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 692

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 693

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 693

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 694

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 694

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 695

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 695

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 696

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 696

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 697

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 697

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 698

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 698
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

5 <210> 699
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 699
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 700

20 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 700

30 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 701
<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 701

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 702

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 702

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 703

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 703

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 704

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 704

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 705

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 705

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 706

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 706

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 707

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 707

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 708

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 708

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 709

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 709

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 710

<211> 19

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 710

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 711

<211> 19

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 711

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 712

<211> 19

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 712

agaccuguuu ugcuuuugu

19

30

<210> 713

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 713

agaccuguuu ugcuuuugu 19

10

<210> 714

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 714

agaccuguuu ugcuuuugu 19

25

<210> 715

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 715

agaccuguuu ugcuuuugu

19

5 <210> 716

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 716

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 717

20 <211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 717

30 agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 718

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 718

10 agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 719

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 719

agaccuguuu ugcuuuugu

19

25

<210> 720

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 720

agaccuguuu ugcuuuugu 19

5

<210> 721

<211> 19

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 721

agaccuguuu ugcuuuugu 19

20

<210> 722

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 722

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 723

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 723

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 724

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 724

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 725

30

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 725

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 726

10 <211> 18

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 726

20 gaccuguuu gcuuuugu

18

<210> 727

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 727

caagcagaca uuuaucuuu u

21

<210> 728
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 728
caagcagaca uuuaucuuuu u 21
15

<210> 729
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 729
caagcagaca uuuaucuuuu u 21
30

<210> 730
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<400> 732

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 733

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 733

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 734

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 734

30 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 735

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 735

10 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 736

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 736

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

25

<210> 737

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 737

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5

<210> 738

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 738

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 739

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 739

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 740

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 740

caagcagaca uuuauuuuu u

21

15

<210> 741

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 741

caagcagaca uuuauuuuu u

21

<210> 742

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 742

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 743

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 743

20 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 744

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 744

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 745
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 745
caagcagaca uuuaucuuuu u 21
15

<210> 746
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 746
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

30
<210> 747
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 747

caagcagaca uuuauuuuu u

21

10

<210> 748

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 748

caagcagaca uuuauuuuu u

21

25

<210> 749

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 749

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 750

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 750

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 751

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 751

30 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 752

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 752

10 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 753

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 753

25 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 754

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 754

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5

<210> 755

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 755

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 756

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 756

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 757

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 757

caagcagaca uuuauuuuu u

21

15

<210> 758

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 758

caagcagaca uuuauuuuu u

21

30

<210> 759

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 759

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 760

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 760

20 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 761

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 761

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 762

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 762

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

15

<210> 763

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 763

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

30

<210> 764

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 764

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

10

<210> 765

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20

<400> 765

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

25

<210> 766

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 766

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 767

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 767

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 768

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 768

30 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 769

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 769

10 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 770

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 770

25 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 771

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 771

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5

<210> 772

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 772

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 773

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 773

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 774

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 774

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

15

<210> 775

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 775

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 776

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 776

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 777

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 777

20 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 778

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 778

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 779
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 779
caagcagaca uuuaucuuuu u 21
15

<210> 780
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 780
caagcagaca uuuaucuuuu u 21
30

<210> 781
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<400> 783

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 784

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 784

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 785

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 785

30 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 786

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 786

10 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 787

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 787

25 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 788

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 788

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5

<210> 789

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 789

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 790

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 790

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 791
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

5
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

10
<400> 791
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

15 <210> 792
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

25 <400> 792
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 793

30 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 793

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 794

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 794

20 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 795

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 795

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 796

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 796

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

15

<210> 797

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 797

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

30

<210> 798

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 800

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5 <210> 801

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 801

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 802

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 802

30 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 803

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 803

10 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 804

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 804

25 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 805

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 805

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

5

<210> 806

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 806

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

20

<210> 807

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 807

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 808

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 808

caagcagaca uuuauuuuu u

21

15

<210> 809

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 809

caagcagaca uuuauuuuu u

21

30

<210> 810

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 810

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 811

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 811

20 caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 812

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 812

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 813

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 813

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

15

<210> 814

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 814

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

30

<210> 815

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 815

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

10

<210> 816

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 816

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

25

<210> 817

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 817

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 818

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 818

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 819

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 819

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 820

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 820

10 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 821

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 821

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

25

<210> 822

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 822

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 823

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 823

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 824

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 824

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 825

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 825

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 826

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 826

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 827

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 827

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 828

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 828

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 829

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 829

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 830

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 830

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 831

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 831

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 832

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

5 Oligonucleótido sintético"

<400> 832

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 833

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 833

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 834

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 834

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 835

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 835

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 836

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 836

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 837

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 837

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 838

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 838

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 839

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 839

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 840

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 840

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 841

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30

Oligonucleótido sintético”

<400> 841

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 842

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 842

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

15

<210> 843

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 843

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 844

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 844

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 845

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 845

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 846

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 846

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 847
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 847
cuagaccugu uuugcuuuug u 21
15

<210> 848
<211> 21
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 848
cuagaccugu uuugcuuuug u 21
30

<210> 849
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<400> 851
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

5 <210> 852
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 852
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 853

20 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 853

30 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 854
<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 854

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 855

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 855

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 856

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 856

agaccuguuu ugcuuuugu 19

5

<210> 857

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 857

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 858

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 858

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 859

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 859

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 860

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 860

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 861

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 861

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 862

10 <211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

<400> 862

25 ctagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 863

<211> 21

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

<400> 863

10 ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 864

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 864

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 865

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 865

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 866

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 866

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 867

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 867

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 868

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 868

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 869

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 869

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 870

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 870

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 871

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 871

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 872

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 872

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 873

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 873

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 874

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 874

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 875

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 877

agaccuguuu ugcuuuugu

19

5 <210> 878

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 878

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 879

20 <211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 879

30 uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 880

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 880

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 881

<211> 20

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 881

25 uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 882

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 882

agaccuguuu ugcuuuugu

19

5

<210> 883

<211> 18

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 883

gaccuguuuu gcuuuugu

18

20

<210> 884

<211> 18

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 884

gaccuguuuu gcuuuugu

18

<210> 885

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 885

agaccguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 886

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 886

uagaccguuu uugcuuuugu

20

<210> 887

30

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 887

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 888

10 <211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 888

20 uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 889

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 889

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 890

<211> 20

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 890

uagaccuguu uugcuuuugu

20

15

<210> 891

<211> 19

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 891

agaccuguuu ugcuuuugu

19

30

<210> 892

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
5 Oligonucleótido sintético"

<400> 892
ucuagaccug uuuugcuuuu gu 22

10
<210> 893
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20
<400> 893
uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23

25 <210> 894
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 894

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 895

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15 <400> 895

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 896

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 896

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 897

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 897

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 898

<211> 21

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 898

25 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 899

<211> 21

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 899

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 900

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 900

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 901

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 901

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 902
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 902
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

15

<210> 903
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 903
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

30

<210> 904
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 904

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 905

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 905

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 906

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 906

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 907

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 907

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 908

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 908

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 909

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 911

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 912

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 912

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 913

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 913

30 uuucuaagac cuguuuugcu u

21

<210> 914

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 914

10 agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 915

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 915

agaccuguuu ugcuuuugu

19

25

<210> 916

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 916

agaccuguuu ugcuuuugu 19

5

<210> 917

<211> 19

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 917

agaccuguuu ugcuuuugu 19

20

<210> 918

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 918

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 919

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 919

agaccuguuu ugcuuuugu

19

15

<210> 920

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 920

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 921

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 921

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 922

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 922

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 923

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 923

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 924

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 924

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 925

<211> 21

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<400> 925

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 926

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<400> 928

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5 <210> 929

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 929

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 930

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 930

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 931

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 931

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 932

<211> 19

15 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 932

25 agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 933

<211> 19

<212> ARN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 933

agaccuguuu ugcuuuugu 19

5

<210> 934

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 934

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 935

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético”

<400> 935

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 936

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<400> 936

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 937

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 937

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 938

30

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5 <400> 938

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 939

10 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 939

20 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 940

<211> 21

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 940

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 941

<211> 21

5 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 941

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 942

<211> 21

<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

25 Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 942

cuagaccugu uuugctuuug u

21

<210> 943

<211> 21

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 943

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 944

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 944

cuagaccugu uuugcutuug u

21

<210> 945

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 945

cuagaccugu uuugcuutug u

21

20

<210> 946

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 946

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 947

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

15 <400> 947

cuagaccugu uuugcuuutg u

21

<210> 948

20 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 948

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 949

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 949

10 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 950

<211> 21

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético"

<400> 950

cuagaccugu uuugcuuuug t 21

30

<210> 951

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 951

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 952

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 952

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 953

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 953

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 954

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 954

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 955

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 955

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 956

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 956

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 957

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 957

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 958

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 958

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 959

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 959

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 960

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 960

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 961

<211> 21

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 961

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 962

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 962

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 963

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 963
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10 <210> 964
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 964
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 965

25 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 965

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 966

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 966

15 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 967

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 967

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 968

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 968

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 969

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 969

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 970

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 970

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 971

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 971

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 972

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 972

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 973

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 973

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 974

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 974

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 975

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 975

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 976

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 976

20 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 977

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 977

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 978

<211> 21

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 978

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 979

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 979

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 980

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 980

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

10

<210> 981

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 981

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 982

25

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 982

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 983

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 983

15 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 984

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 984

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 985

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 985

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 986

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 986

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 987

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 987

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 988

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 988

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 989

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 989

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 990

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 990

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 991

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 991

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 992

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 992

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 993

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 993

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 994

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 994

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 995

<211> 21

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 995

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

15

<210> 996

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 996

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 997

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 997

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

10

<210> 998

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 998

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 999

25

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 999

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1000

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1000

15 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1001

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1001

cuagaccugu uuuguuuuug u

21

30

<210> 1002

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1002

cuagaccugu uuucuuuuu 19

10

<210> 1003

<211> 19

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1003

cuagaccugu uuucuuuuu 19

25

<210> 1004

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1004
cuagaccugu uuucuuuuu 19

5

<210> 1005
<211> 18
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1005
cuaaccuguu uuucuuuuu 18

20

<210> 1006
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1006
uccucguagu cgccguccuc guc 23

<210> 1007

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1007

ucuuggugag guauccccgg cgg

23

<210> 1008

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1008

25 ucgauguagu cgacaugggg caa

23

<210> 1009

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1009

5 aggagauaca ccuccaccag gcu 23

<210> 1010

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1010

20 ucugaugcu ggugcuagg aga 23

<210> 1011

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 1011

agucggugac caugaccug ccc 23

<210> 1012
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1012
uggcaguuga gcacgcgag gcu 23

15

<210> 1013
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1013
uccgaauaaa cuccaggccu aug 23

30 <210> 1014
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1014

aguagaggca ggcaucgucc cgg

23

10 <210> 1015

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1015

acagcaucau ggcugcaaug cca

23

<210> 1016

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1016

ugguccucag ggaaccaggc cuc 23

<210> 1017

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1017

15 acaccucac ccccaaaagc guu 23

<210> 1018

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1018

30 aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1019

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1019

aucuugguga gguaucucccg gcg 23

10

<210> 1020

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1020

uccucgaugu agucgacaug ggg 23

25

<210> 1021

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1021
uaggagauac accuccacca ggc 23

5

<210> 1022
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1022
ucacucugua ugcugguguc uag 23

20

<210> 1023
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1023
aagucgguga ccaugacccu gcc 23

<210> 1024

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1024

uuggcaguug agcacgcgca ggc

23

<210> 1025

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1025

25 uuccgaauaa acuccaggcc uau

23

<210> 1026

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1026

5 uccacacagc ggccaaguu ggu 23

<210> 1027

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1027

uggaucaguc ucugccucaa cuc 23

20

<210> 1028

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1028

accagguugg gggucaguac ccg 23

<210> 1029

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1029

agacacccuc acccccaaaa gcg 23

15

<210> 1030

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1030

acggaucuu ggcgagcgg ugg 23

30 <210> 1031

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1031

aguccuccuc gauguagucg aca

23

10 <210> 1032

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1032

ucuaggagau acaccuccac cag

23

<210> 1033

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1033

uggucacucu guaugcuggu guc

23

<210> 1034

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1034

15 ucgaagucgg ugaccaugac ccu

23

<210> 1035

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1035

uucccuuggc aguugagcac gcg

23

30

<210> 1036

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1036

uuuccgaaua aacuccaggc cua 23

10

<210> 1037

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1037

agagguccac acagcggcca aag 23

25

<210> 1038

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1038

aguggaucag ucucugccuc aac

23

5

<210> 1039

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1039

uccugcaaaa cagcugccaa ccu

23

20

<210> 1040

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1040

uagacaccu caccoccaa agc

23

<210> 1041

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1041

uccacggauccuuggcgcagcgg

23

<210> 1042

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1042

25 ugcaggauccuuggaggua ucc

23

<210> 1043

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1043

5 aggaguccuc cucgauguag ucg 23

<210> 1044

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1044

ugucuaggag auacaccucc acc 23

20

<210> 1045

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1045

uuucccgug gucacucugu aug 23

<210> 1046
 <211> 23
 <212> ARN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 10 Oligonucleótido sintético"

 <400> 1046
 ucucgaaguc ggugaccaug acc 23

 15
 <210> 1047
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
 25
 <400> 1047
 aacuccaggc cuaugaggu gcc 23

 30 <210> 1048
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1048

uuuuccgaau aaacuccagg ccu

23

10 <210> 1049

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1049

aagaggucca cacagcgcc aaa

23

<210> 1050

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1050

aaguggauca gucucugccu caa

23

<210> 1051

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1051

15 aguccugcaa aacagcugcc aac

23

<210> 1052

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1052

uggcguagac acccucaccc cca

23

30

<210> 1053

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1053

aagacaugca ggaucuuggu gag 23

10

<210> 1054

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1054

agaggagucc uccucgaugu agu 23

25

<210> 1055

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1055
uggugucuag gagauacacc ucc 23

5
<210> 1056
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15
<400> 1056
auuucccggu ggucacucug uau 23

20
<210> 1057
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30
<400> 1057
uguggaagcg ggucccgucc ucc 23

<210> 1058

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1058

aaacuccagg ccuaugaggg ugc

23

<210> 1059

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1059

25 uggcuuuucc gaauaacuc cag

23

<210> 1060

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1060

5 aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 1061

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1061

20 agaaguggau cagucucugc cuc 23

<210> 1062

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 1062

acaguccugc aaaacagcug cca 23

<210> 1063

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1063

auggcguaga caccucacc ccc 23

15

<210> 1064

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1064

uccuucagca ccaccagua ggu 23

30 <210> 1065

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1065

uggaagacau gcaggauuu ggu

23

10 <210> 1066

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1066

agacagagga guccuccug aug

23

<210> 1067

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1067

augcuggugu cuaggagaua cac

23

<210> 1068

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1068

15 ucgauuuccc gguggucacu cug

23

<210> 1069

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1069

ugucugugga agcggguccc guc

23

30

<210> 1070

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1070

uaaacuccag gccuaugagg gug 23

10

<210> 1071

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1071

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc 23

25

<210> 1072

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1072

uggggcaaag agguccacac agc

23

5

<210> 1073

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1073

agagaagugg aucagucucu gcc

23

20

<210> 1074

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1074

aagcguugug ggccccgcag acc

23

<210> 1075

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1075

aauggcguag acaccucac ccc

23

<210> 1076

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1076

25 uggugaggua uccccggcgg gca

23

<210> 1077

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1077

5 aagacagagg aguccuccuc gau 23

<210> 1078

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1078

uaugcuggug ucuaggagau aca 23

20

<210> 1079

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1079

augaccugc ccucgauuuc ccg 23

<210> 1080

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1080

acuugcuggc cugucugugg aag 23

15

<210> 1081

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1081

auaaacucca ggccuaugag ggu 23

30 <210> 1082

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1082

ugaccagcac gaccccagcc cuc

23

10 <210> 1083

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1083

aggcaccaau gauguccucc ccu

23

<210> 1084

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1084

uuggcagaga aguggaucag ucu

23

<210> 1085

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1085

15 aaagcguugu gggcccggca gac

23

<210> 1086

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1086

uggcaauggc guagacaccc uca

23

30

<210> 1087

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1087

uuggugaggu auccccggcg ggc 23

10

<210> 1088

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1088

auguagucga cauggggcaa cuu 23

25

<210> 1089

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1089

ugguauucau ccgcccggua ccg

23

5

<210> 1090

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1090

uguaugcugg ugucuaggag aua

23

20

<210> 1091

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1091

accaugaccc ugcccucgau uuc

23

<210> 1092

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1092

aauaaacucc aggccuauga ggg

23

<210> 1093

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1093

25 aaguugccgg cagcgugac cag

23

<210> 1094

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1094

5 acacaaagca ggugcugcag ucg 23

<210> 1095

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1095

20 aucuuuggca gagaagugga uca 23

<210> 1096

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1096

acccccaaaa gcguuguggg ccc 23

<210> 1097
 <211> 23
 <212> ARN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 10 Oligonucleótido sintético"

 <400> 1097
 accuggcaau ggcguaagaca ccc 23

 15
 <210> 1098
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
 25
 <400> 1098
 ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23

 30 <210> 1099
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1099

agcuggagau gagggccauc agc

23

10 <210> 1100

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1100

uaagaagagg cuuggcuuca gag

23

<210> 1101

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1101

uggugcucaa ggagggacag uug

23

<210> 1102

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1102

15 agauaaaugu cugcuugcuu ggg

23

<210> 1103

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1103

agaggacaga cccaaaagau aaa

23

30

<210> 1104

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1104

aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

10

<210> 1105

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1105

auaaauaucu ucaaguuaaca aaa 23

25

<210> 1106

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1106

uuggcauaga gcagaguaaa ggu

23

5

<210> 1107

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1107

uuuccugguc ugugucccc uuc

23

20

<210> 1108

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1108

aaacagagag gacagaccca aaa

23

<210> 1109

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1109

uggagcugug uggacgcugc agu

23

<210> 1110

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1110

25 ugcuccugag gggccgggau ucc

23

<210> 1111

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1111

5 uggcuagaug ccauccagaa agc 23

<210> 1112

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1112

20 aguaagaaga ggcuggcuu cag 23

<210> 1113

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1113

ugcuugcuug ggugggcug gug 23

<210> 1114

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1114

aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

15

<210> 1115

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1115

agagaggaca gacccaaaag aua 23

30 <210> 1116

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1116
uaaaaaggca acagagagga cag 23

10 <210> 1117
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1117
aauaaaauac uucaaguac aaa 23

<210> 1118
25 <211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1118

ucuggcauag agcagaguaa agg

23

<210> 1119

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1119

15 aauaaauguc ugcuugcuug ggu

23

<210> 1120

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1120

ucaacagaga ggacagacc aaa

23

30

<210> 1121

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1121

aguggacacg ggucccaug cug 23

10

<210> 1122

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1122

ucuggcuaga ugccauccag aaa 23

25

<210> 1123

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1123
aaguaagaag aggcuuaggcu uca 23

5

<210> 1124
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1124
ugucugcuug cuuggguggg gcu 23

20

<210> 1125
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1125
aaagauaaaau gucugcuugc uug 23

<210> 1126

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1126

acagagagga cagacccaaa aga

23

<210> 1127

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1127

25 aaagcaaaac aggucaagaa aag

23

<210> 1128

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1128

5 aaagaauccu gccuccuugg ugg 23

<210> 1129

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1129

20 uuaguggagc ggguggcug aga 23

<210> 1130

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1130

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1131

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1131

ugcaacagag aggacagacc caa 23

15

<210> 1132

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1132

ucagcacagg cggcuugugg gug 23

30 <210> 1133

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1133

uuuuuaagc ucagccccag ccc

23

10 <210> 1134

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1134

uagcacagcc uggcauagag cag

23

<210> 1135

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 1135

uguuccccuu cccagccuca cug

23

<210> 1136

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1136

15 augucugcuu gcuugggugg ggc

23

<210> 1137

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1137

acccaaaaga uaaaugucug cuu

23

30

<210> 1138

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1138

aacagagagg acagacccaa aag 23

10

<210> 1139

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1139

aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

25

<210> 1140

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1140
aaugggaaga auccugccuc cuu 23

5

<210> 1141
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1141
uugcugugug agcuuggcag gca 23

20

<210> 1142
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1142
ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 1143

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1143

aaaaagcaaa acaggucuag aaa

23

<210> 1144

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1144

25 uugggcugac cucguggccu cag

23

<210> 1145

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1145

5 agggagcuuc cuggcaccuc cac 23

<210> 1146

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1146

20 uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 1147

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1147

ucuguguucc ccuucccagc cuc 23

<210> 1148

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1148

aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

15

<210> 1149

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1149

agacccaaaa gauaaauguc ugc 23

30 <210> 1150

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1150

aggcaacaga gaggacagac cca

23

10 <210> 1151

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1151

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1152

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1152

ucaugggaag aauccugccu ccu

23

<210> 1153

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1153

15 uuuccugcug ugugagcuug gca

23

<210> 1154

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1154

uccaaaagau aaaugucugc uug

23

30

<210> 1155

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1155

aaauaaauau cuucaaguua caa 23

10

<210> 1156

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1156

acugguuggg cugaccucgu ggc 23

25

<210> 1157

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1157
aauggugaaa ugccccacag uga 23

5
<210> 1158
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15
<400> 1158
uccugucug uguccccuu ccc 23

20
<210> 1159
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30
<400> 1159
aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

<210> 1160

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1160

acagacccaa aagauaaaug ucu

23

<210> 1161

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1161

25 aaggcaacag agaggacaga ccc

23

<210> 1162

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1162

5 uacaaaagca aaacaggucu aga 23

<210> 1163

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1163

20 ugcuaugc cauccagaaa gcu 23

<210> 1164

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1164

aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210> 1165

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1165

aagacccaaa agauaaaugu cug 23

15

<210> 1166

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1166

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

30

<210> 1167

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1167

aagcguggau gcuggccucc cug

23

10 <210> 1168

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1168

agaauccugc cuccuuggug gag

23

<210> 1169

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 1169

uuccugcugu gugagcuugg cag

23

<210> 1170

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1170

15 uuccuggucu guguuucccu ucc

23

<210> 1171

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1171

uaaaugucug cuugcuuggg ugg

23

30

<210> 1172

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1172

aggacagacc caaaagauaa aug 23

10

<210> 1173

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1173

aaaggcaaca gagaggacag acc 23

25

<210> 1174

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1174

aaauaucuuc aaguuacaaa agc

23

5

<210> 1175

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1175

uuggcuagau gccauccaga aag

23

20

<210> 1176

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1176

uuuagaagag gcuuggcuuc aga

23

<210> 1177

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1177

aaggacagac ccaaaagaua aaU

23

<210> 1178

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1178

25 aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 1179

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1179

5 auggcagcag gaagcgugga ugc 23

<210> 1180

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1180

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

20

<210> 1181

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1181

aguuccugcu gugugagcuu ggc 23

<210> 1182

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1182

agcuuccugg ucuguguucc ccu 23

15

<210> 1183

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1183

auaaaugucu gcuugcuugg gug 23

30 <210> 1184

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1184
aaaaggcaac agagaggaca gac 23

10 <210> 1185
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1185
uaaaauacuu caaguacaa aag 23

<210> 1186

25 <211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1186

uucuggcuag augccaacca gaa

23

<210> 1187

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1187

15 uuuccccuuc ccagccucac ugu

23

<210> 1188

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1188

aagaggacag acccaaaaga uaa

23

30

<210> 1189

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1189

ucgaaguacu cagcguaagu gau 23

10

<210> 1190

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

20 Oligonucleótido sintético"

<400> 1190

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1191

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1191

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1192

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1192

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1193

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1193

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1194

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1194

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1195

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1195

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1196

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1196

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1197

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1197

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1198

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 1198

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1199

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1199

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1200

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1200

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1201

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1201

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1202

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1202

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1203

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1203

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1204

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1204

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1205

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1205

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1206

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1206

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1207

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1207

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1208

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1208

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1209

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1209

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1210

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1210

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1211

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1211

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1212

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1212

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1213

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1213

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1214

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1214

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1215

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1215

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1216
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1216
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1217
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1217
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1218
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1218

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1219

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1219

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1220

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1220

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1221

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1221

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1222

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1222

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1223

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1223

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1224

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1224

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1225

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1225

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1226

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1226

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1227

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1227

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1228

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1228

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1229

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 1229

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1230

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1230

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1231

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1231

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1232

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1232

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1233

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1233

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1234

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1234

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1235

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1235

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1236

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1236

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1237

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1237

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1238

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1238

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1239

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1239

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1240

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1240

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1241

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1241

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1242

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1242

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1243

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1243

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1244

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1244

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1245

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1245

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1246

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1246

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1247

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1247

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1248

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1248

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1249

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1249

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1250

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1250

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1251

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1251

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1252

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1252
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10 <210> 1253
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1253
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1254

25 <211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1254

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1255

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1255

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1256

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1256

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1257

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1257

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1258

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1258

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1259

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1259
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5
<210> 1260
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15
<400> 1260
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20 <210> 1261
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30 <400> 1261
acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1262

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1262

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1263

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1263

25 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1264

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1264

5 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1265

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1265

20 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1266

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1266

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1267

<211> 21

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1267

acaaaagcaa aacaggucua g 21

15

<210> 1268

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1268

acaaaagcaa aacaggucua g 21

30 <210> 1269

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1269
acaaaagcaa aacaggucua g 21

10 <210> 1270
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1270
acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1271

25 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1271

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1272

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1272

15 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1273

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1273

30 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1274

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1274

acaaaagcaa aacaggucua g 21

10

<210> 1275

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1275

acaaaagcaa aacaggucua g 21

25

<210> 1276

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1276
 acaaaagcaa aacaggucua g 21

5

<210> 1277
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1277
 acaaaagcaa aacaggucau a 21

20

<210> 1278
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1278
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1279

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1279

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1280

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1280

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1281

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1281

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1282

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1282

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1283

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1283

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1284

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1284

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

15

<210> 1285

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1285

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

30 <210> 1286

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1286

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1287

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1287

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1288

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1288

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1289

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1289

15 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1290

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1290

30 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1291

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1291

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

10

<210> 1292

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1292

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

25

<210> 1293

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1293

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

5

<210> 1294

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1294

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

20

<210> 1295

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1295

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1296

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1296

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1297

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1297

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1298

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1298

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1299

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1299

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1300

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1300

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1301
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1301
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

15

<210> 1302
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1302
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

30 <210> 1303
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1303

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1304

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1304

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1305

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1305

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1306

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1306

15 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1307

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1307

30 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1308

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1308

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

10

<210> 1309

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1309

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

25

<210> 1310

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1310
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

5

<210> 1311
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1311
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

20

<210> 1312
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1312
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1313

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1313

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1314

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1314

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1315

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1315

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1316

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1316

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1317

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1317

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1318

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1318

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

15

<210> 1319

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1319

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

30 <210> 1320

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1320

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1321

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1321

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1322

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1322

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1323

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1323

15 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1324

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1324

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

30

<210> 1325

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1325

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

10

<210> 1326

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1326

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

25

<210> 1327

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1327

aaaagauaa augucugcuu gcu

23

5

<210> 1328

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1328

aaaagauaa augucugcuu gcu

23

20

<210> 1329

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1329

aaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1330

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1330

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1331

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1331

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1332

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1332

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1333

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1333

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1334

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1334

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1335

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1335

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

15

<210> 1336

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1336

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

30 <210> 1337

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1337

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1338

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1338

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1339

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1339

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1340

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1340

15 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1341

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1341

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

30

<210> 1342

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1342

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

10

<210> 1343

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1343

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

25

<210> 1344

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1344
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

5

<210> 1345
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1345
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

20

<210> 1346
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1346
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1347

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1347

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1348

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1348

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1349

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1349

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1350

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1350

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1351

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1351

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1352
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1352
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

15

<210> 1353
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1353
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

30 <210> 1354
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1354

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1355

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1355

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1356

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1356

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1357

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1357

15 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1358

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1358

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

30

<210> 1359

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1359

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

10

<210> 1360

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1360

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

25

<210> 1361

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1361
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

5

<210> 1362
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1362
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

20

<210> 1363
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1363
aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1364

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1364

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1365

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1365

25 aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1366

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1366

5 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1367

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1367

20 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1368

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1368

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1369

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1369

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1370

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1370

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1371

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1371

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1372

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1372

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1373

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1373

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1374

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1374

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1375

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1375

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1376

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1376

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1377

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1377

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1378

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1378

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1379

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1379

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1380

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1380

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1381

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1381

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1382

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1382

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1383

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1383

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1384

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1384

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1385

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 1385

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1386

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1386

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1387

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1387

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1388

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1388

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1389

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1389

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1390

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1390

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1391

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1391

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1392

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1392

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1393

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1393

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1394

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1394

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1395

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1395
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1396
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1396
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1397
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1397
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1398

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1398

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1399

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1399

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1400

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1400

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1401

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1401

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1402

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1402

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1403

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1403

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1404

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1404

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1405

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1405

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1406

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1406

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1407

25 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1407

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1408

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1408

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1409

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1409

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1410

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1410

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1411

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1411

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1412

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1412
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1413
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1413
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1414
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1414
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1415

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1415

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1416

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1416

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1417

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1417

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1418

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1418

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1419

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1419

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1420

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1420

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1421

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1421

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1422

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1422

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1423

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1423

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1424

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1424

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1425

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1425

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1426

<211> 22

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1426

acaaaagcaa aacaggucua ga

22

30

<210> 1427

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1427

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

10

<210> 1428

<211> 22

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1428

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

25

<210> 1429

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1429

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

5

<210> 1430

<211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1430

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

20

<210> 1431

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1431

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1432

<211> 20

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1432

acaaaagcaa aacaggucua

20

<210> 1433

15 <211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1433

25 acaaaagcaa aacaggucu

19

<210> 1434

<211> 19

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1434

5 acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 1435

<211> 20

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1435

20 acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1436

<211> 20

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1436

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1437

<211> 20

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1437

acaaaagcaa aacaggucua 20

15

<210> 1438

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1438

acaaaagcaa aacaggucua g 21

30 <210> 1439

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1439

acaaaagcaa aacaggucua g

21

10 <210> 1440

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1440

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1441

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 1441

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1442

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1442

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1443

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1443

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1444

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1444

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1445

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

20 Oligonucleótido sintético"

<400> 1445

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1446

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1446

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1447

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1447

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1448

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1448

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1449

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1449

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1450

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1450

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1451

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1451

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1452

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1452

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1453

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1453

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1454

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1454

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1455

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1455

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1456

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1456

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1457

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1457

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1458

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1458

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1459

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1459

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1460

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1460

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1461

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1461

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1462

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1462

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1463

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1463

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

5

<210> 1464

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1464

aagcaaaaaca ggucuagaaa agu

23

20

<210> 1465

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1465

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1466

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1466

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1467

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

 Oligonucleótido sintético"

<400> 1467

25 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1468

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1468

5 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1469

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1469

20 acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1470

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1470

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1471

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1471

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1472

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1472

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1473

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1473

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1474

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1474

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1475

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1475

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1476

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1476

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1477

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1477

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1478

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1478

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1479

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1479

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1480

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1480
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1481
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1481
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1482
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1482
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1483

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1483

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1484

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1484

25 acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1485

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1485

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1486

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1486

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1487

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<400> 1487

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1488

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1488

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1489

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1489

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1490

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1490

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1491

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1491

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1492

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1492

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1493

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1493

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1494

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1494

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1495

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1495

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1496

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1496

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1497

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1497
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1498
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1498
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1499
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1499
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1500

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1500

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1501

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1501

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1502

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1502

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1503

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1503

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1504

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1504

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1505

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1505

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1506

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1506

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1507

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1507

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1508

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1508

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1509

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1509

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1510

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1510

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1511

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1511

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1512

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1512

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1513

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1513

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1514

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1514
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1515
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1515
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1516
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1516
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1517

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1517

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1518

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1518

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1519

<211> 20

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1519

5 acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1520

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1520

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1521

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1521

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1522

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1522

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1523

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1523

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1524

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1524

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1525

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1525

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1526

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1526

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1527

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1527

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1528

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1528

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1529

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1529

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1530

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1530

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1531

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1531
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

5

<210> 1532
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1532
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20

<210> 1533
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1533
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1534

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1534

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1535

15 <211> 22

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1535

25 acaaaagcaa aacaggucua ga

22

<210> 1536

<211> 22

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1536

5 acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1537
 <211> 22

10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1537

20 acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1538
 <211> 23
 <212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1538

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1539
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1539
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1540
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1540
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1541
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1541

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10

<210> 1542

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20

<400> 1542

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1543

25

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1543

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1544

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1544

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1545

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1545

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1546

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1546

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1547

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1547

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1548

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1548

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1549

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1549

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1550

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1550

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1551

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1551

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1552

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1552

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1553

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1553

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1554

<211> 22

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1554

20 acaaaacaaa acaggucuag aa 22

<210> 1555

<211> 20

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1555

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1556

<211> 20

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1556

acaaaacaaa acagucuaaa 20

15

<210> 1557

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1557

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

30 <210> 1558

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1558
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10 <210> 1559
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1559
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1560
25 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1560

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1561

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1561

15 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1562

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1562

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 1563

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1563

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 1564

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1564

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 1565

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1565
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

5

<210> 1566
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1566
uuuucuagac cuguuuugcu u 21

20

<210> 1567
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1567
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1568

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1568

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1569

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1569

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1570

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1570

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1571

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1571

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1572

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1572

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1573

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1573

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1574

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1574

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1575

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1575

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

10 <210> 1576

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1576

aagcaaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 1577

25 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1577

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1578

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1578

15 cuagaccugu uuugcuuuug a

21

<210> 1579

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1579

guagaccugu uuugcuuuug u

21

30

<210> 1580

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1580

gaagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 1581

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1581

gaugaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 1582

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1582

gaugaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 1583

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1583

caucaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 1584

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1584

cuucuccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1585

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1585

cuacugcugu uuugcuuuug u

21

<210> 1586

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1586

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1587

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1587

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1588

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1588

20 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1589

<211> 21

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1589

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1590
 <211> 21
 <212> ARN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 10 Oligonucleótido sintético"

 <400> 1590
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

 15
 <210> 1591
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <221> fuente
 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
 25
 <400> 1591
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

 30 <210> 1592
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"
5
<400> 1592
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10 <210> 1593
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1593
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1594
25 <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1594

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1595

5 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1595

15 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1596

<211> 21

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1596

30 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1597

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1597

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

10

<210> 1598

<211> 21

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1598

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

25

<210> 1599

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1599

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 1600

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1600

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 1601

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1601

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1602

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1602

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1603

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1603

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1604

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1604

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1605

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1605

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1606

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1606

ucaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1607

<211> 23

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1607

acaaaagcaa aacaggucua cuu 23

15

<210> 1608

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1608

acaaaagcaa aacaggucuu cuu 23

30 <210> 1609

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1609

acaaaagcaa aacaggucau cuu

23

10 <210> 1610

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1610

acaaaagcaa aacaggucau caa

23

<210> 1611

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1611

acaaaagcaa aacaggugau gaa

23

<210> 1612

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1612

15 acaaaagcaa aacaggagaa gaa

23

<210> 1613

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1613

acaaaagcaa aacagcagua gaa

23

30

<210> 1614

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1614

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1615

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1615

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1616

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1616

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

5

<210> 1617

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1617

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

20

<210> 1618

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1618

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1619

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1619

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1620

15 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1620

25 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1621

<211> 23

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1621

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1622

<211> 23

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1622

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1623

<211> 23

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1623

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1624
<211> 23
<212> ARN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1624
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15

<210> 1625
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1625
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

30 <210> 1626
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1626

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1627

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1627

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1628

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1628

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1629

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1629

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1630

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1630

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1631

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1631

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1632

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1632

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1633

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1633

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

5

<210> 1634

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

15

<400> 1634

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

20

<210> 1635

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

30

<400> 1635

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1636

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1636

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1637

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1637

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1638

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1638

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1639

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1639

20 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1640

<211> 19

<212> ARN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1640

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 1641

<211> 19

<212> ARN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

10 Oligonucleótido sintético"

<400> 1641

agaccuguuu ugcuuuugu 19

15

<210> 1642

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

25

<400> 1642

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

30 <210> 1643

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5

<400> 1643

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

10 <210> 1644

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

20 <400> 1644

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1645

25 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1645

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1646

5 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1646

15 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1647

<211> 23

20 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1647

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

30

<210> 1648

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1648

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10

<210> 1649

<211> 23

<212> ARN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1649

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

25

<210> 1650

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 1650
acaaaagcaa aacaggucua g 21

5
<210> 1651
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

15
<400> 1651
acaaaagcaa aacaggucua g 21

20 <210> 1652
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

30 <400> 1652
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1653

<211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

10 <400> 1653

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1654

15 <211> 21

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1654

25 cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1655

<211> 21

30 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1655

5 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1656

<211> 21

10 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1656

20 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1657

<211> 21

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

30 Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de molécula combinada de ADN/ARN:

Oligonucleótido sintético”

<400> 1657

cuagaccugu tuugcuuuug u 21

5

<210> 1658

<211> 21

<212> ARN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

15 Oligonucleótido sintético”

<400> 1658

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 1659

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /note=“Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético”

30

<400> 1659

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1660

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

10

<400> 1660

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

15 <210> 1661

<211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
Oligonucleótido sintético"

25 <400> 1661

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1662

30 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

5 <400> 1662

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1663

10 <211> 23

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1663

20 acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1664

<211> 23

25 <212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:

Oligonucleótido sintético"

<400> 1664

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1665
<211> 21
5 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial:
 Oligonucleótido sintético"

<400> 1665
cuagaccugu tuugcuuuu gu 21
15

<210> 1666
<211> 23
<212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial:
25 Oligonucleótido sintético"

<400> 1666
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

REIVINDICACIONES

1. Un agente de iARN bicatenario que puede inhibir la expresión de proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) en una célula, en el que dicho agente de iARN bicatenario comprende:

5 (a) una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica PCSK9, en el que cada hebra tiene aproximadamente 17 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicha hebra no codificante comprende al menos 17 nucleótidos de la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEC ID N° 412) y el agente de iARN bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

10 antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 ó 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

15 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

20 cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y';

en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor; y

25 en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente; o

(b) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos csusagacCfuGfudTuugcuuuugu,

30 en las que a, g, c y u son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-flúor, respectivamente; dT es un nucleótido desoxitimina y s es un enlace fosforotioato;

y en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

2. El agente de iARN bicatenario de la reivindicación 1, en el que

(a) la hebra no codificante comprende la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEC ID N° 418);

(b) la hebra codificante comprende la secuencia de nucleobases de AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEC ID N° 191);

35 (c) la hebra codificante comprende la secuencia de nucleobases de CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEC ID N° 197);

(d) la hebra no codificante comprende la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEC ID N° 418) y la hebra codificante comprende la secuencia de nucleobases CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEC ID N° 197);

(e) la hebra no codificante comprende la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEC ID N° 412) y la hebra codificante comprende la secuencia de nucleobases AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEC ID N° 191); o

40 (f) la hebra no codificante comprende la secuencia de nucleobases ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEC ID N° 418) y la hebra codificante comprende la secuencia de nucleobases CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU (SEC ID N° 1665).

3. El agente de iARN bicatenario de la reivindicación 1, en el que la región bicatenaria tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-25 pares de nucleótidos de longitud, 23-27 pares de nucleótidos de longitud, 19-21 pares de nucleótidos de longitud o 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

4. El agente de iARN bicatenario de la reivindicación 1, en el que el ARNbc comprende:

5 (a) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEC ID N° 1151) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEC ID N° 600);

10 (b) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos aCfaAfAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEC ID N° 1246) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEC ID N° 695);

(c) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEC ID N° 1253) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEC ID N° 702);

15 (d) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos aCfaAfAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfgs (SEC ID N° 1263) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEC ID N° 712);

(e) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfgs (SEC ID N° 1269) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEC ID N° 718);

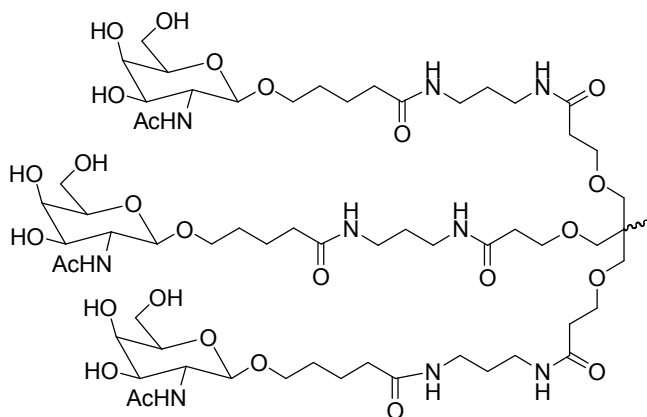
20 (f) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEC ID N° 1369) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEC ID N° 818);

(g) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuugu; o

25 (h) una hebra no codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa (SEC ID N° 1400) y una hebra codificante que consiste en la secuencia de nucleótidos CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfs (SEC ID N° 849);

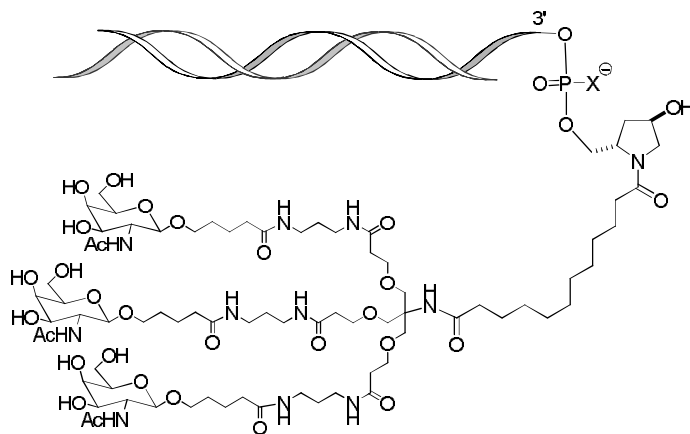
30 en las que a, g, c y u son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son nucleótidos A, G, C y U modificados con 2'-flúor, respectivamente; dT es un nucleótido desoxitimina y s es un enlace fosforotioato.

5. El agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ligando es



6. El agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ligando está unido al extremo 3' de la hebra codificante.

7. El agente de iARN bicatenario de la reivindicación 6, en el que el agente de iARN está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S.

- 5 8. El agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la hebra codificante tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra no codificante tiene un total de 23 nucleótidos.
9. Una célula *in vitro* que contiene el agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Una composición farmacéutica que comprende el agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 10 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que
- (a) dicho agente de iARN se debe administrar en una disolución no tamponada, en la que preferentemente dicha disolución no tamponada es solución salina o agua; o
- (b) dicho agente de iARN se debe administrar con una disolución de tampón, en la que preferentemente dicha disolución de tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos, y en la que más preferentemente dicha disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).
- 15 12. Un método para inhibir la expresión de PCSK9 en una célula, comprendiendo el método:
- (a) poner en contacto la célula con el agente de iARN bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11; y
- 20 (b) mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen PCSK9, inhibiéndose así la expresión del gen PCSK9 en la célula,
- en el que se excluyen los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
13. Un ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11 para uso en un método para tratar un sujeto que tiene un trastorno mediado por la expresión de PCSK9.
- 25 14. El ARNbc o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13, en el que
- (a) el sujeto es un ser humano;
- (b) el trastorno es hipercolesterolemia;
- (c) el agente de iARN bicatenario se debe administrar a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, y/o a aproximadamente 50 mg/kg y/o aproximadamente 10 mg/kg a
- 30 aproximadamente 30 mg/kg;

(d) es el agente de iARN bicatenario se debe administrar subcutáneamente o intravenosamente.

15. El ARNbc o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13 o 14, en el que dicho agente de iARN se debe administrar en una pauta de dosificación que incluye una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento,

en el que la fase de carga comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg cinco veces a la semana, y

5 en el que la fase de mantenimiento comprende administrar una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses.

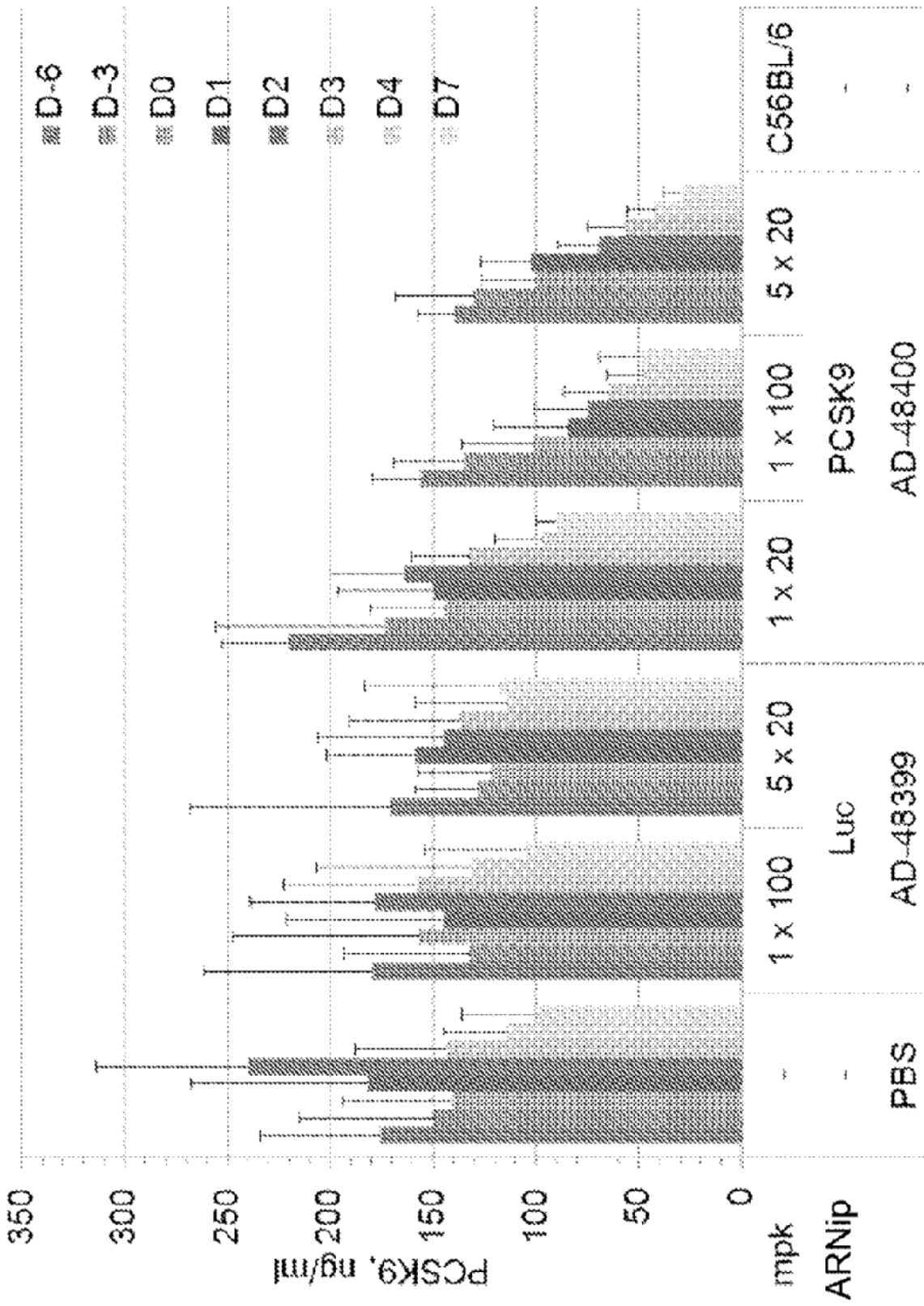


Figura 1

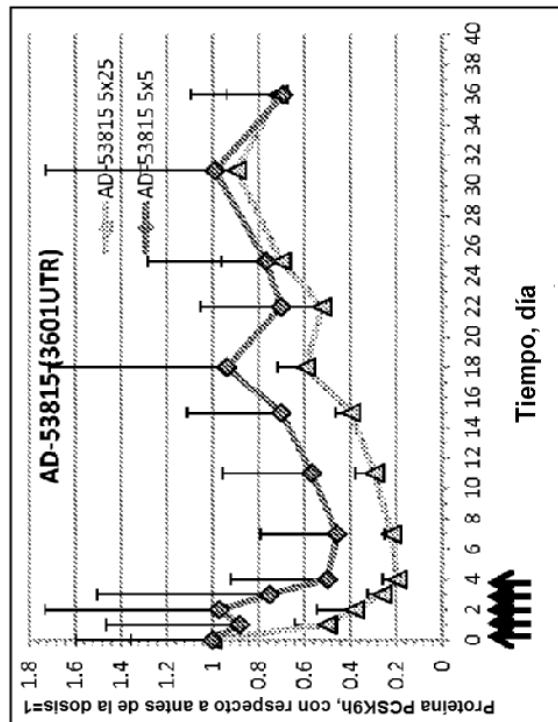
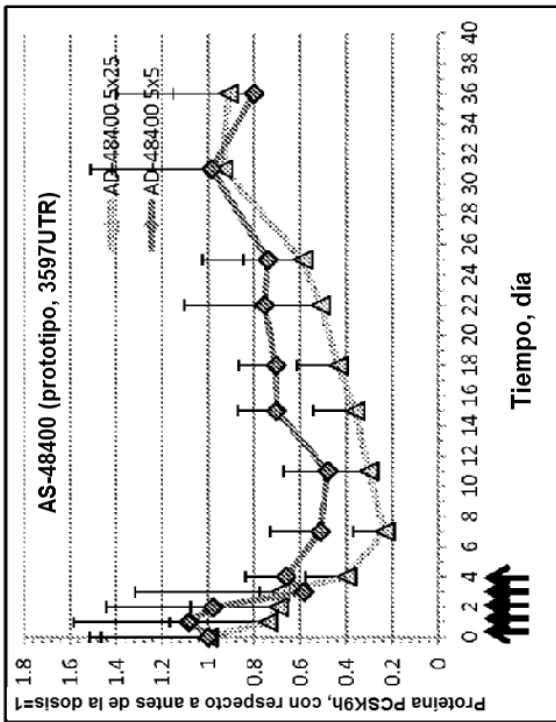
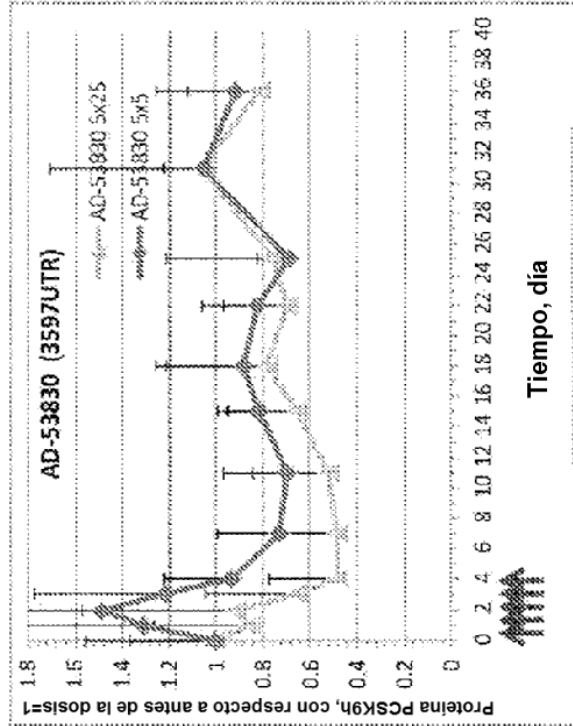
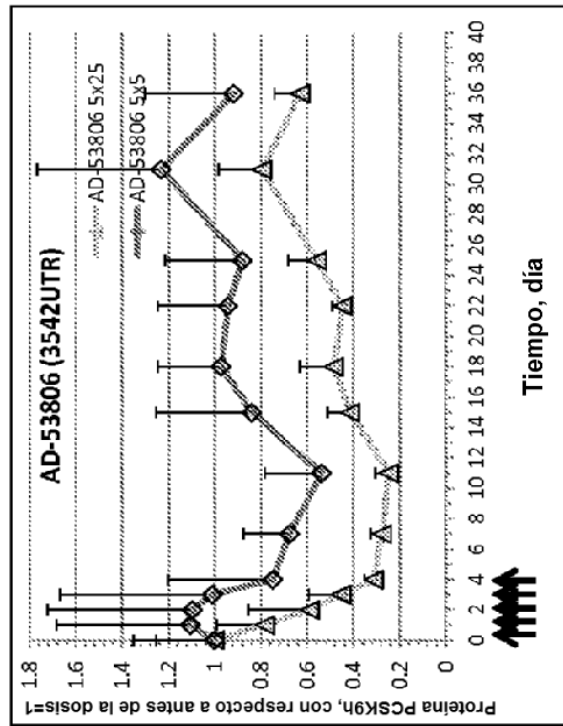


Figura 2A

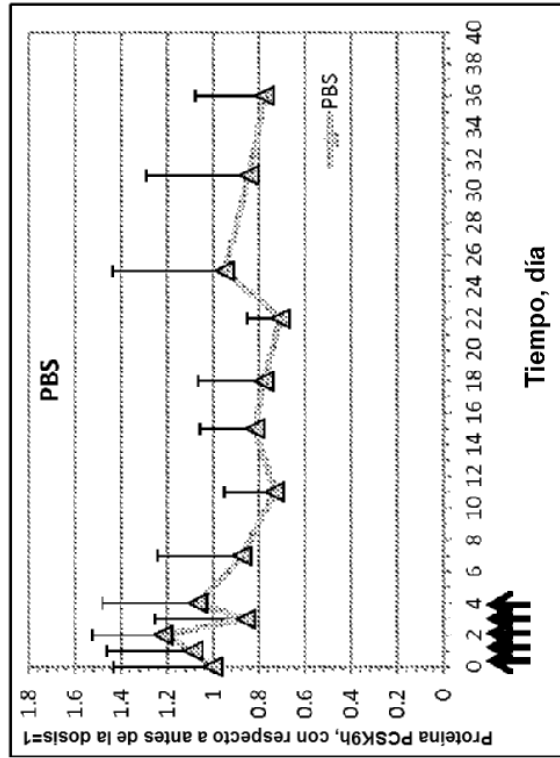
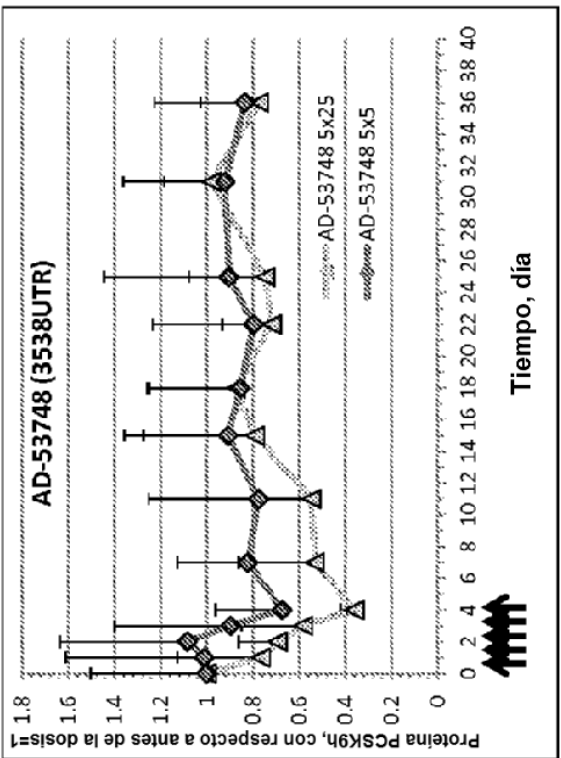
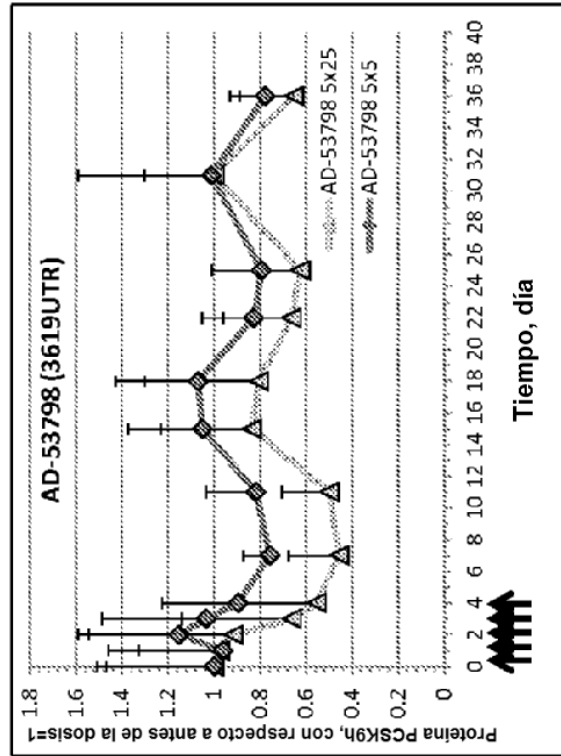


Figura 2B

Dúplex	Sentido		AS		Química
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23 (Parental) 21/23 + base invertida
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + base invertida
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + L- azúcar
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- azúcar
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- azúcar
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115565.1	aCfaaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsfg	19/21
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115597.1	aCfaaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsfg	19/21
AD-57928	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	Versión de 6 PS de la parental

Figura 3

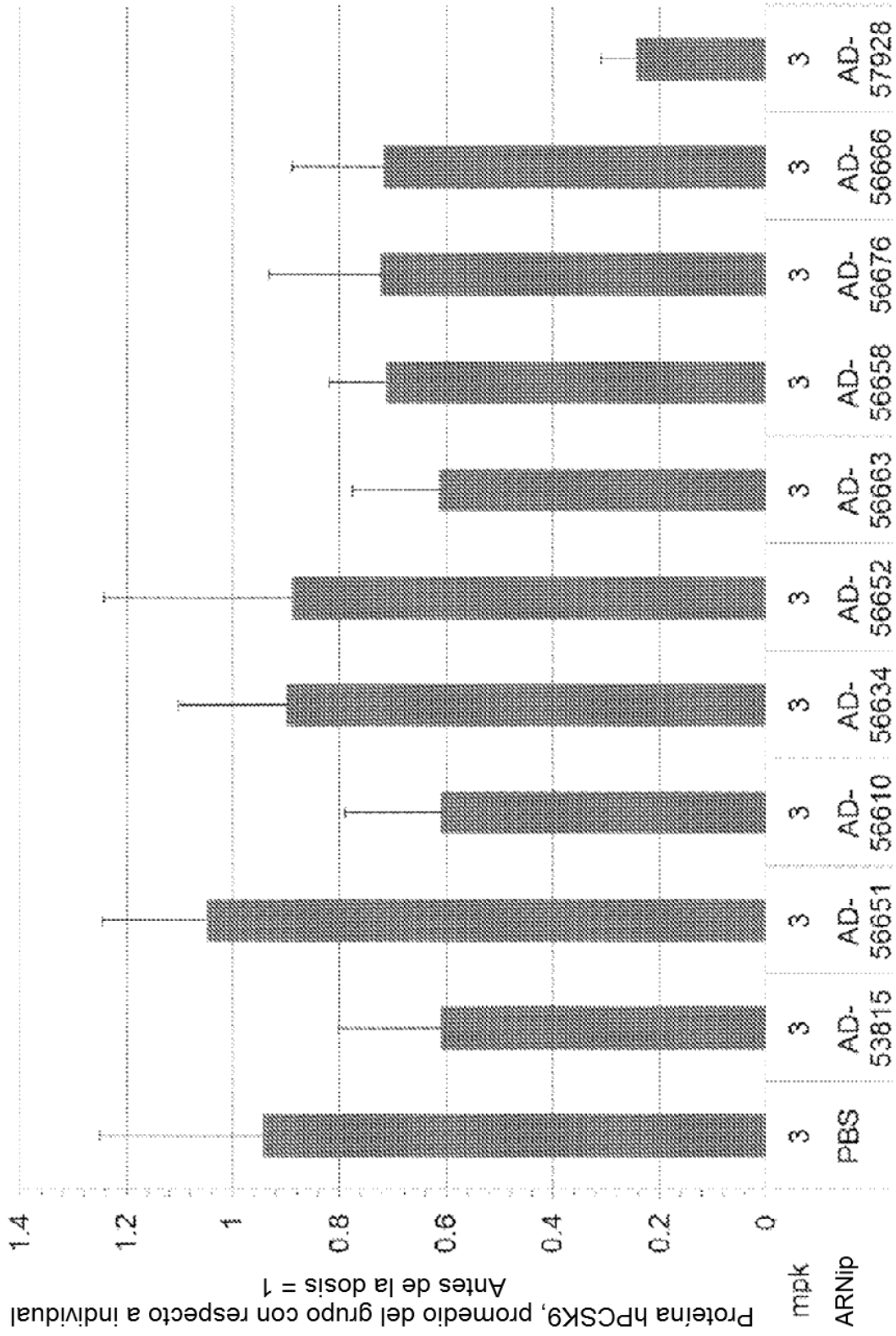


Figura 4

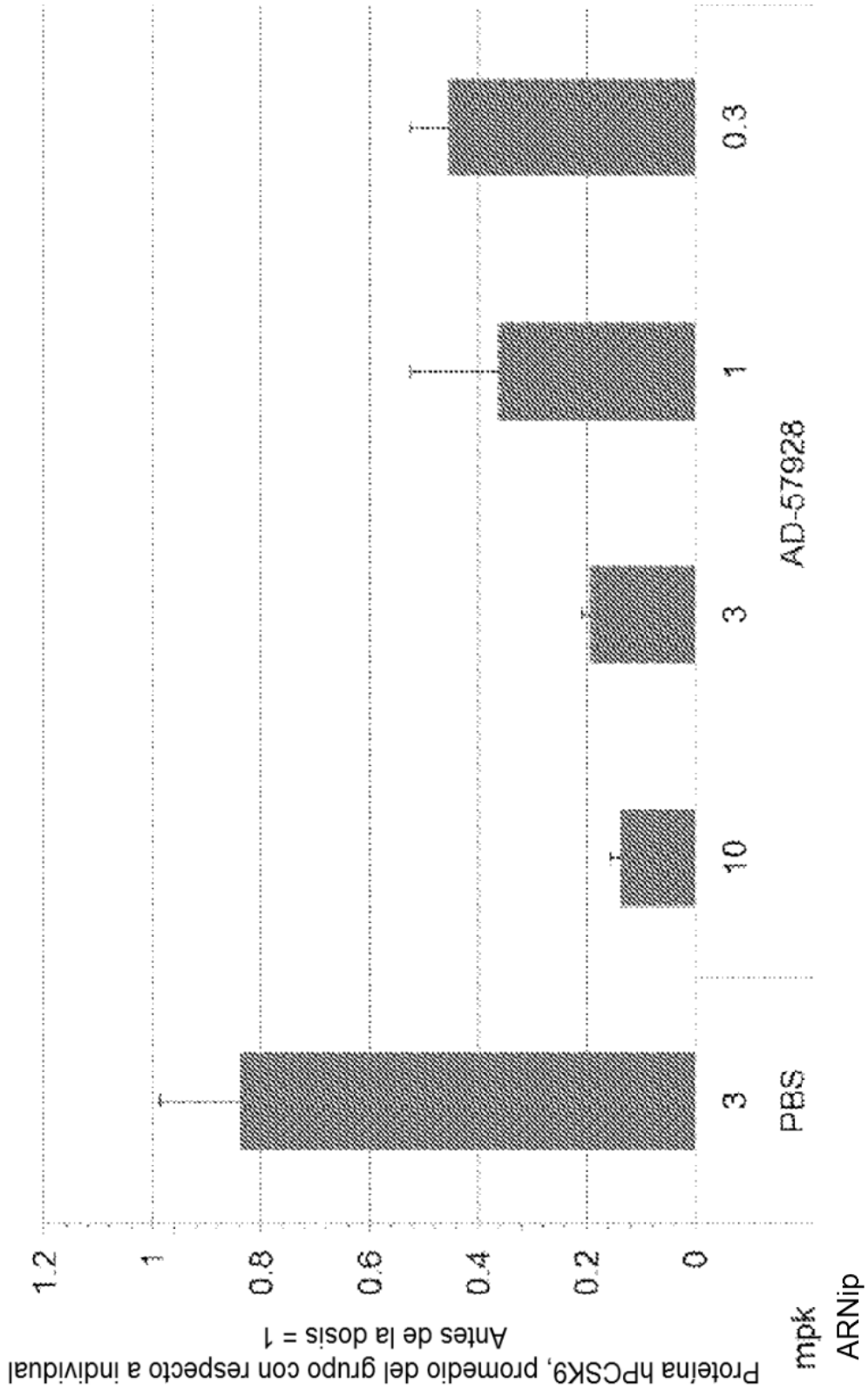


Figura 5

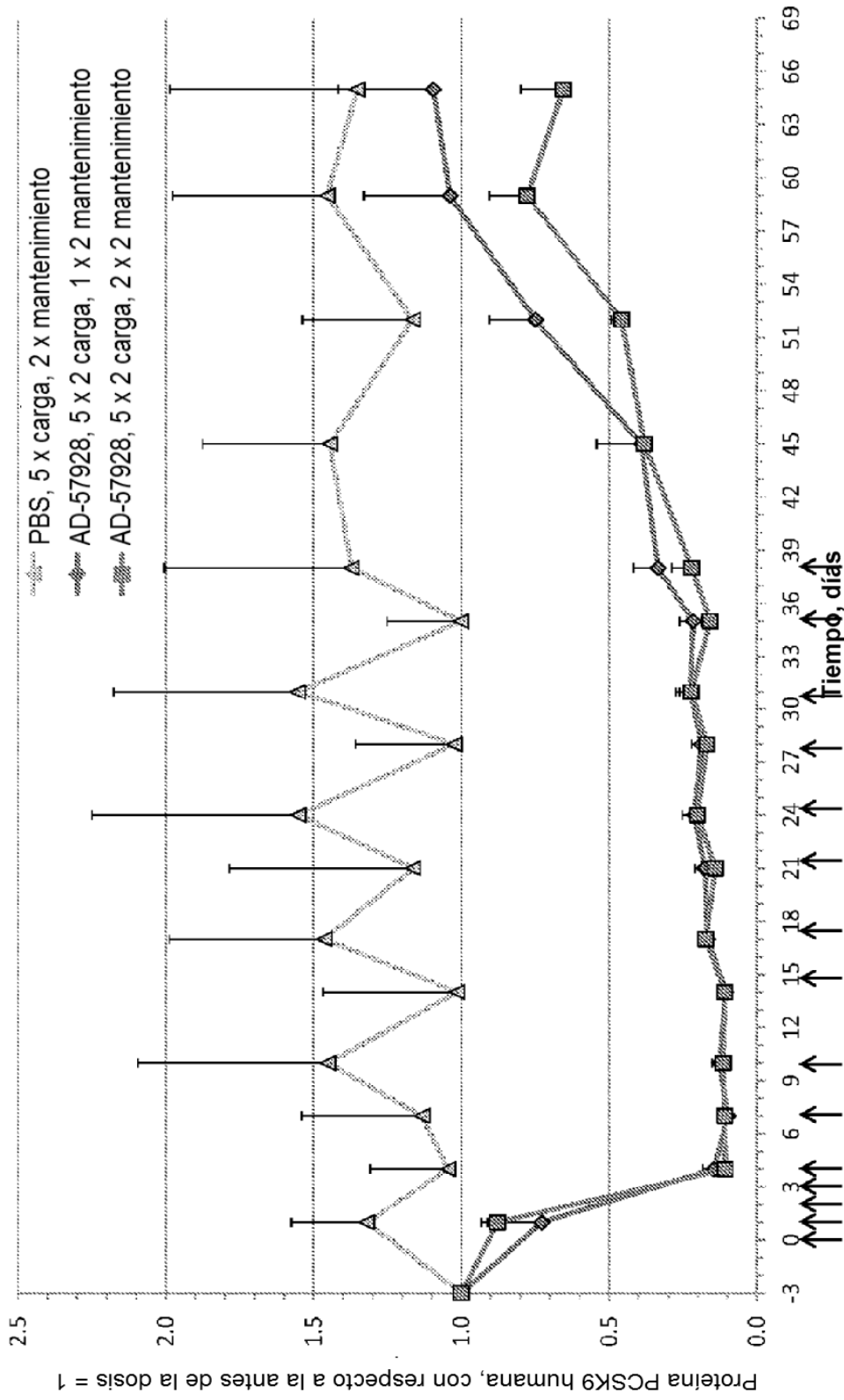


Figura 6

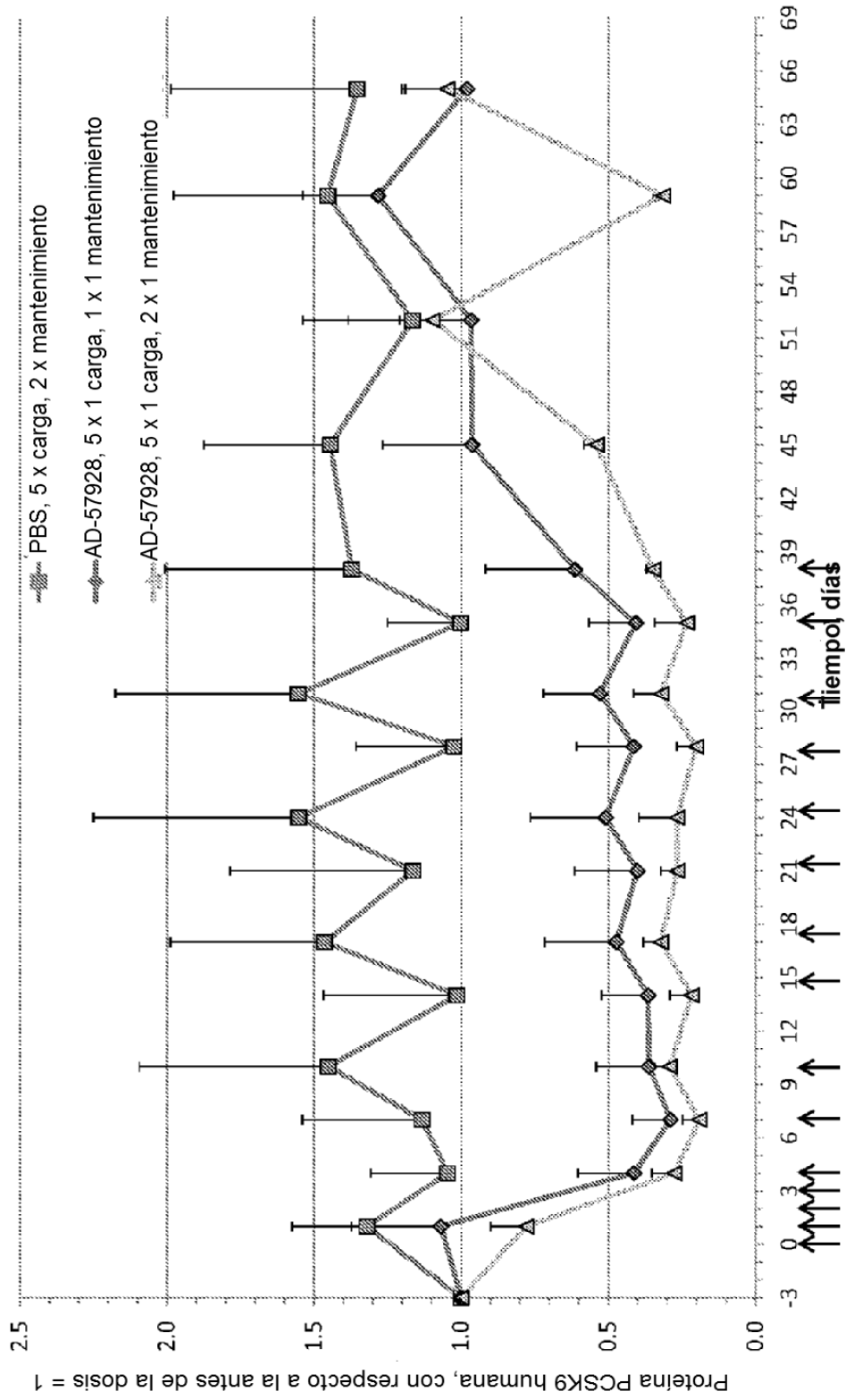


Figura 7

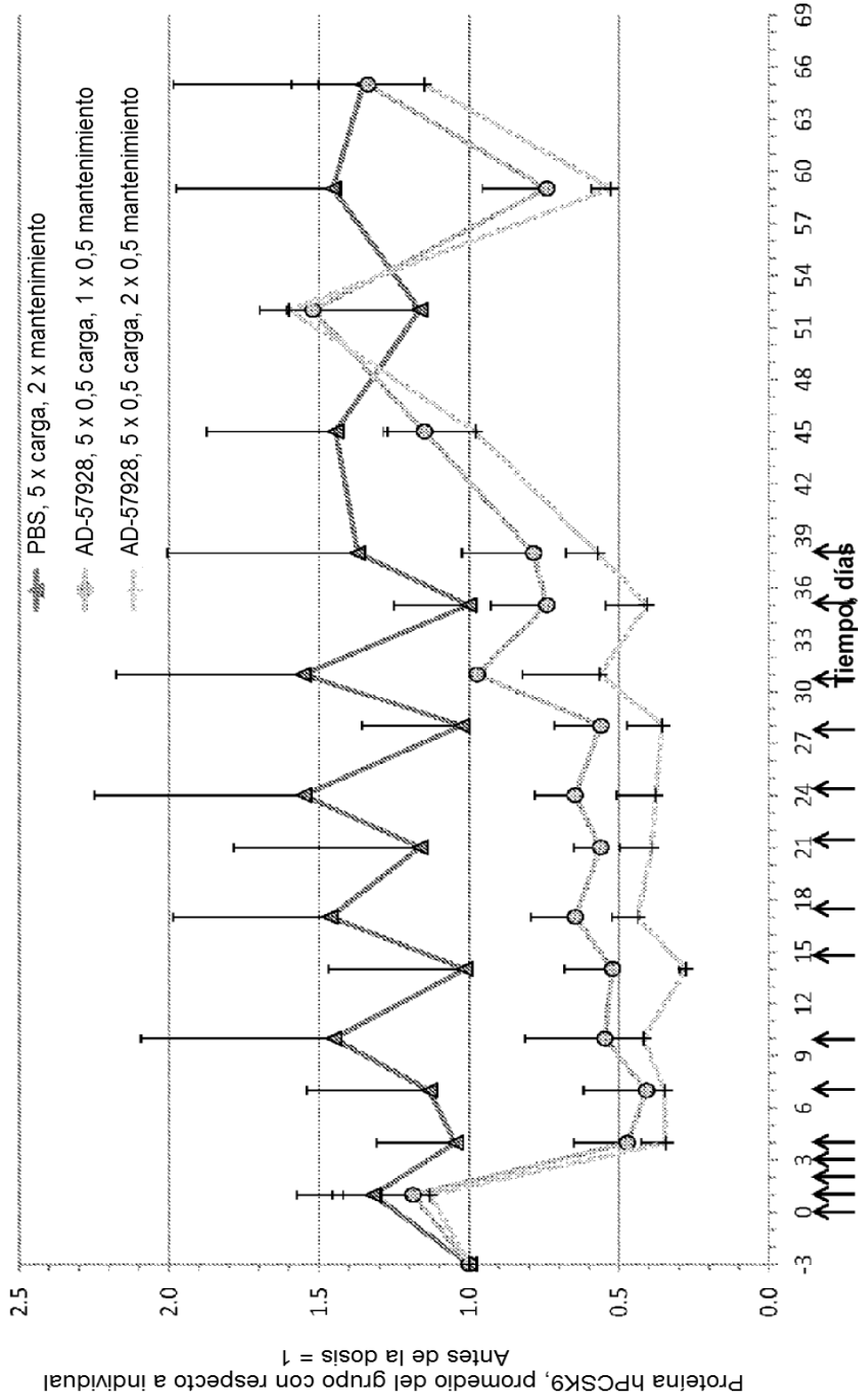


Figura 8

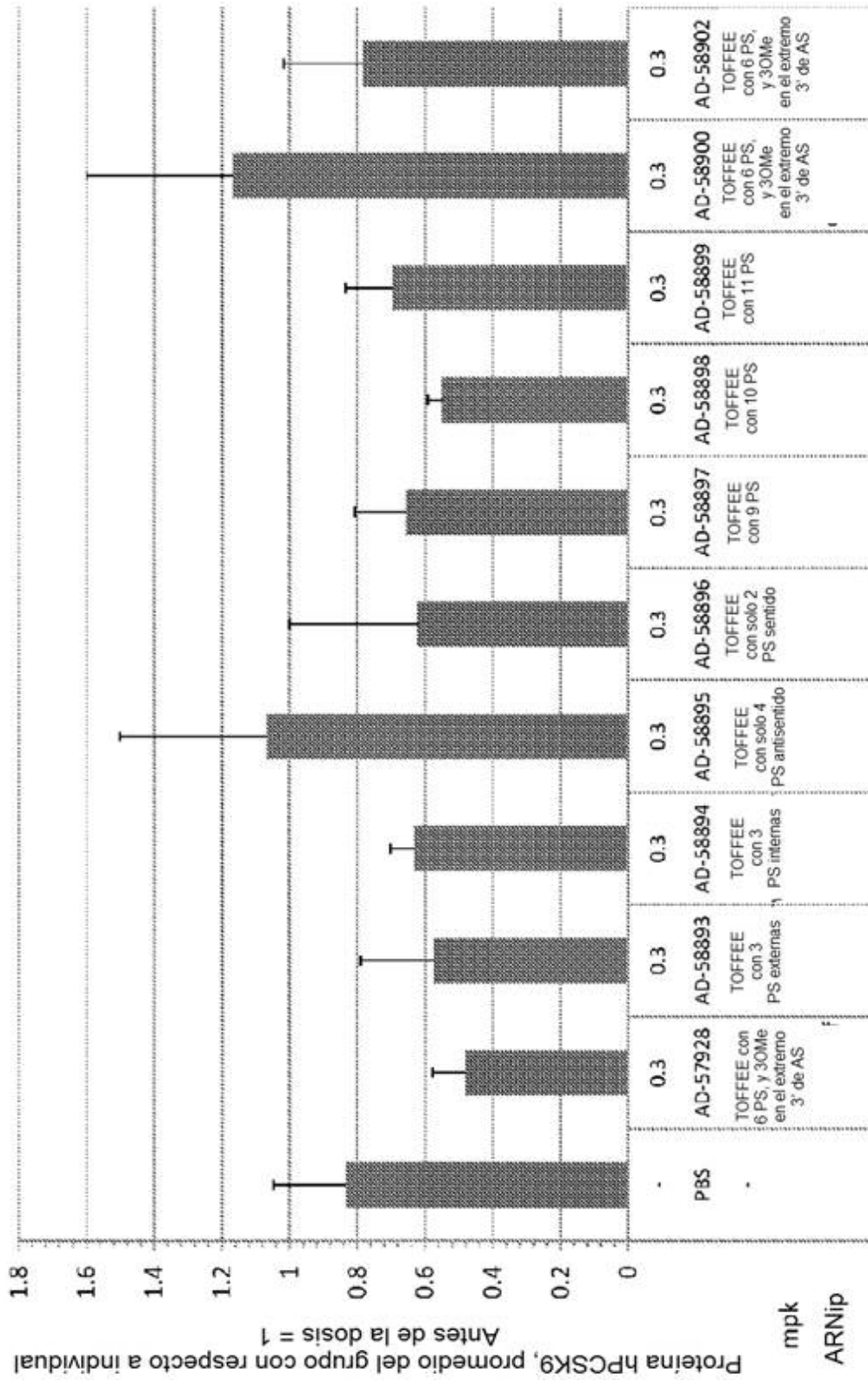


Figura 9

Concentración en el hígado de ARNip
(promedio del grupo)

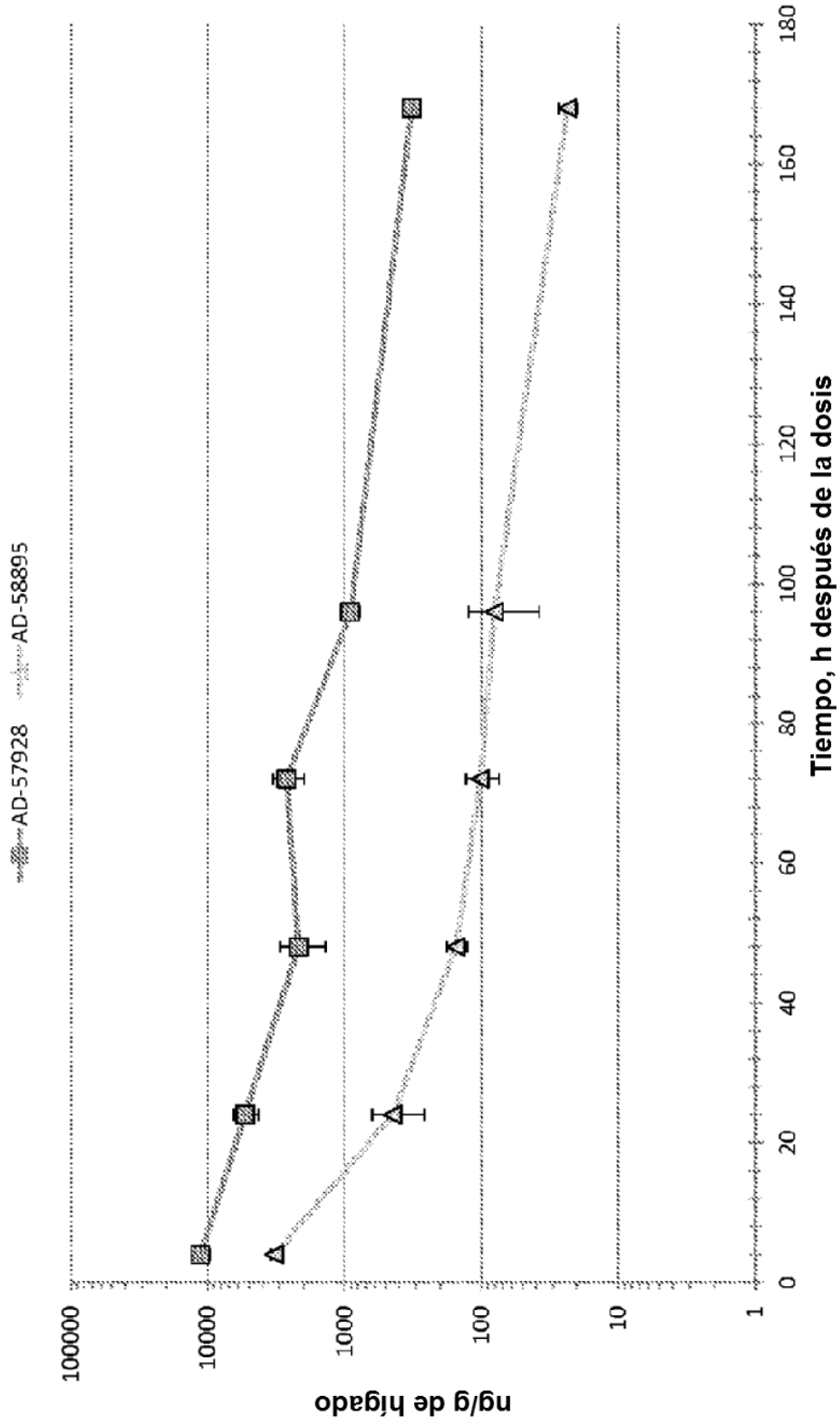


Figura 10

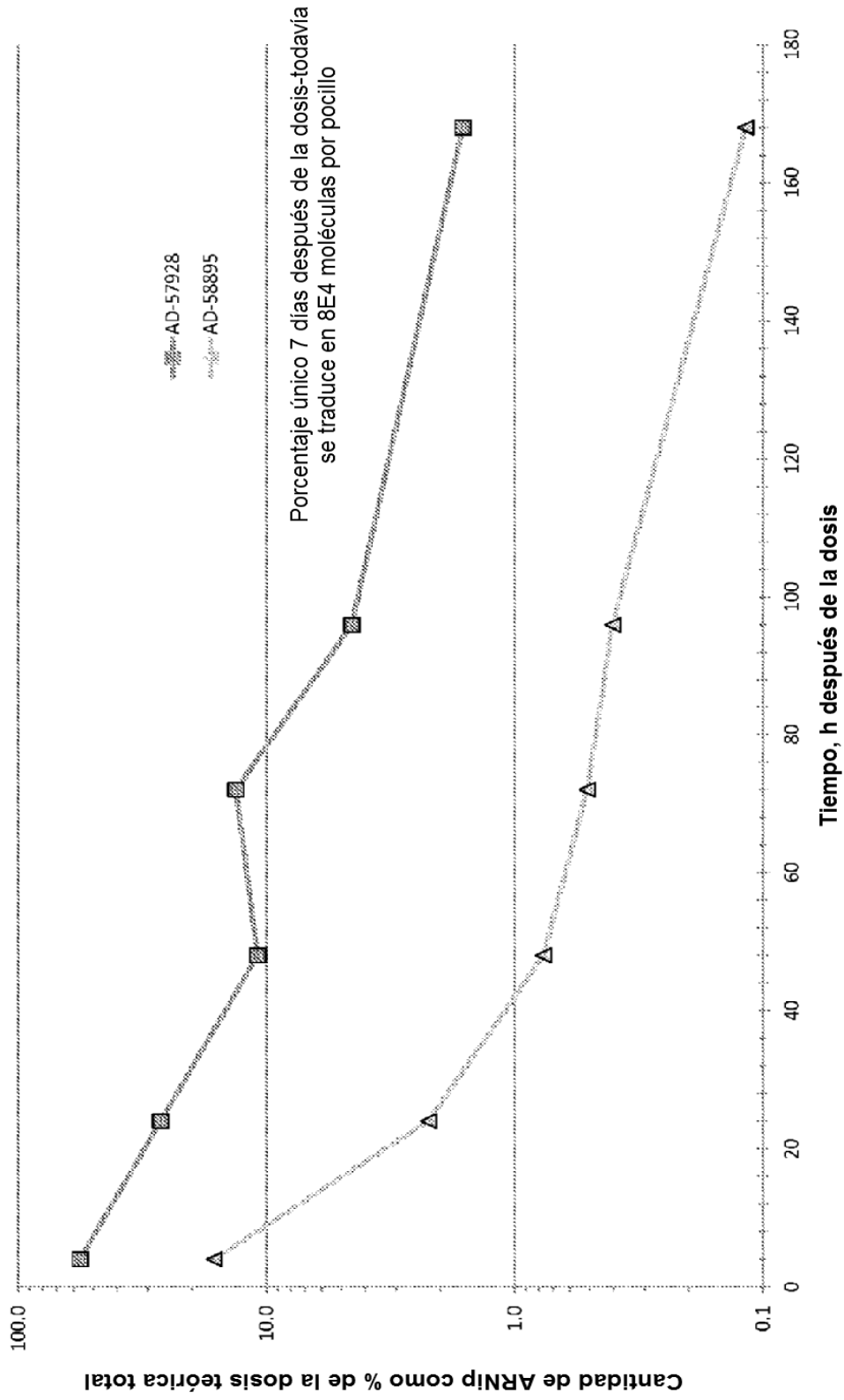


Figura 11

A.

Dúplex	ID de sentido	Sentido	ID de AS	Antisentido
AD-57928 (parental)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUflL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgcuuuuuL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuuugcuuuuuL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuuugcuuuuuL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuuL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfsuUfsgUfslL96	A-120202	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

B.

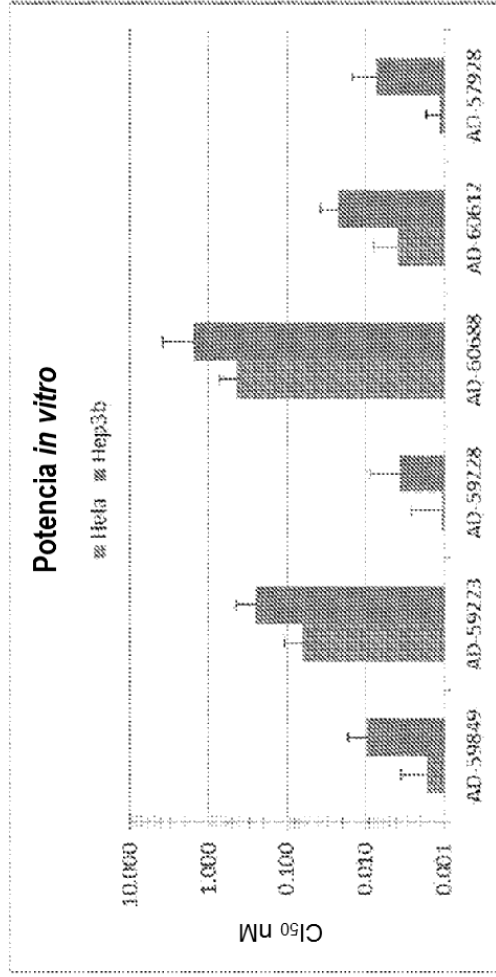


Figura 12

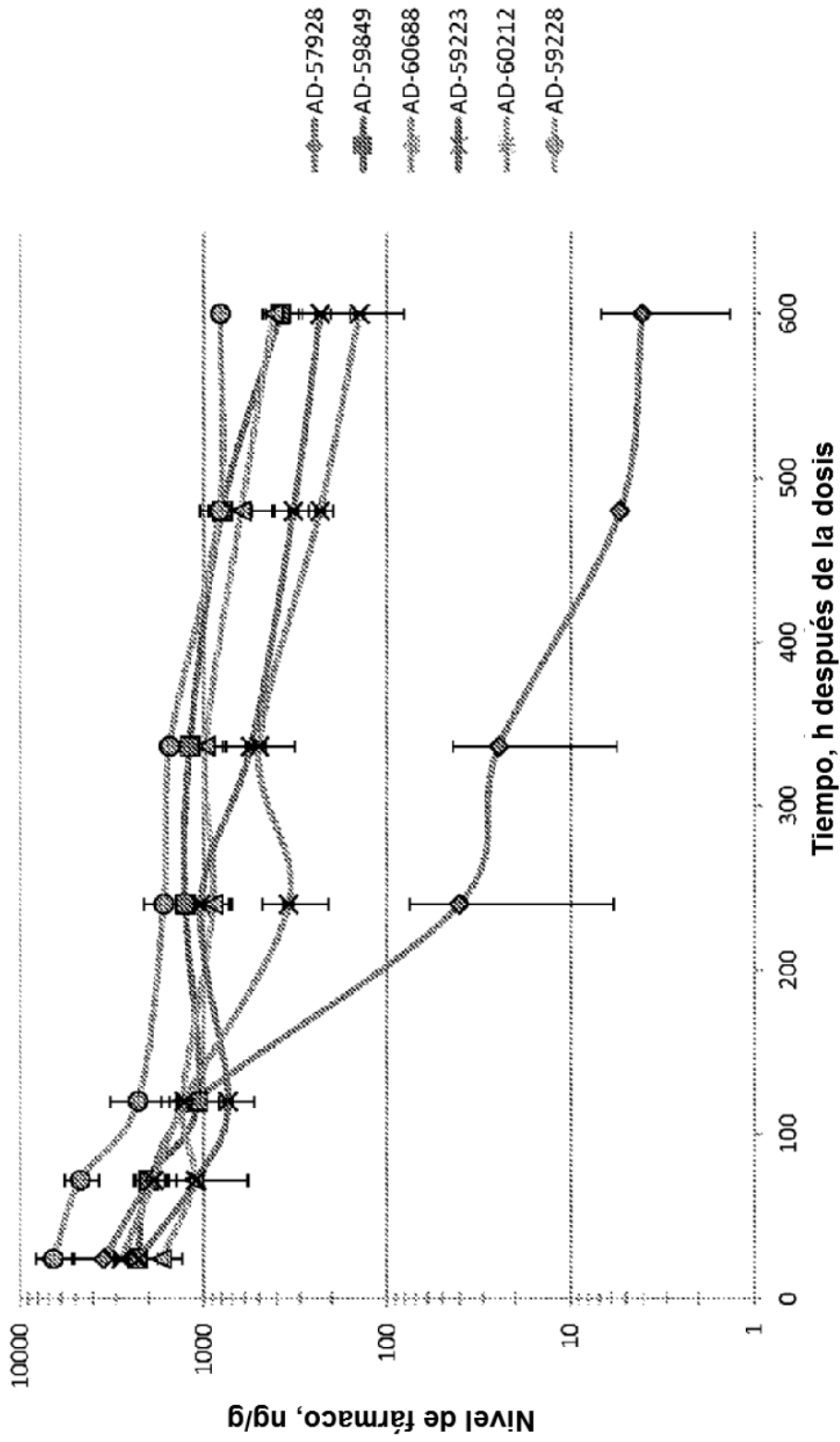
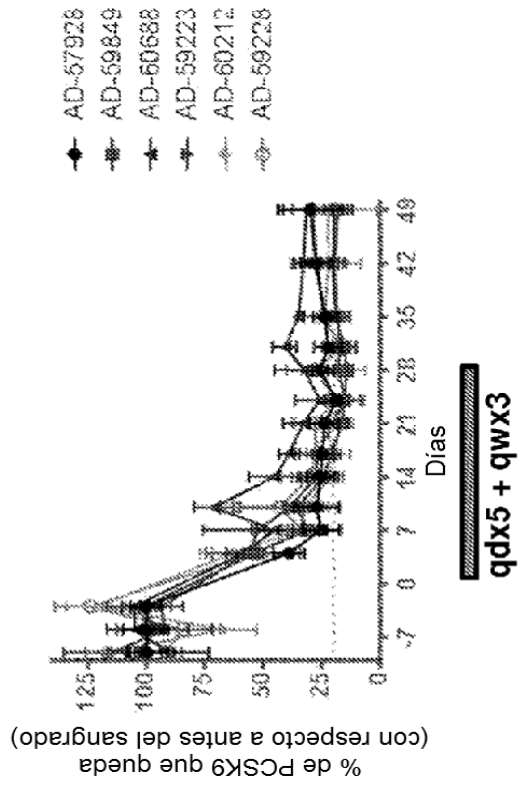


Figura 13

A.



B.

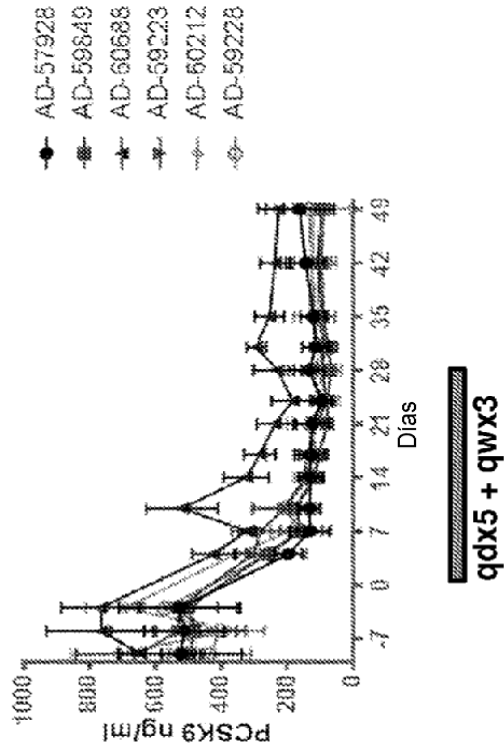


Figura 14

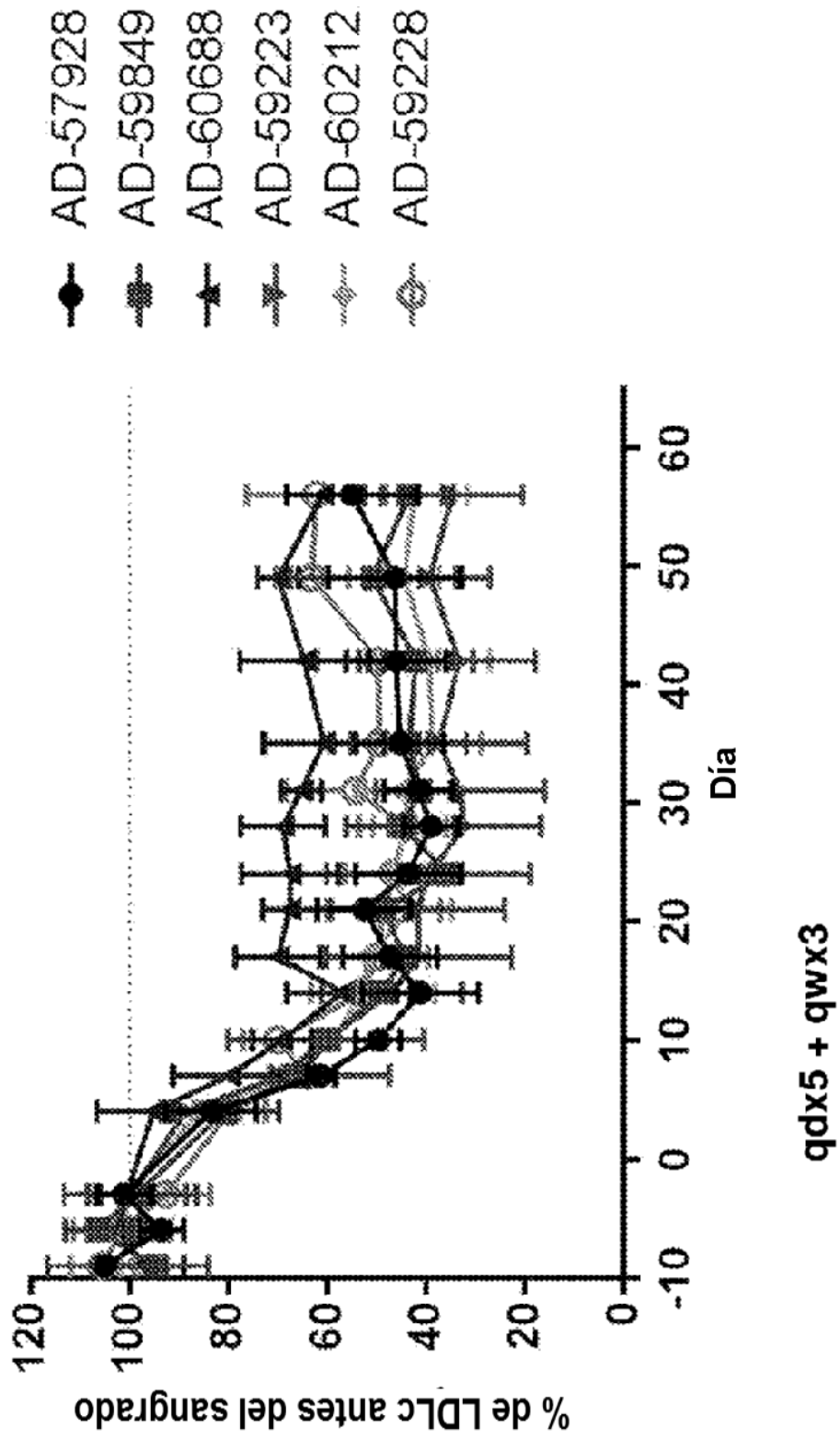


Figura 15

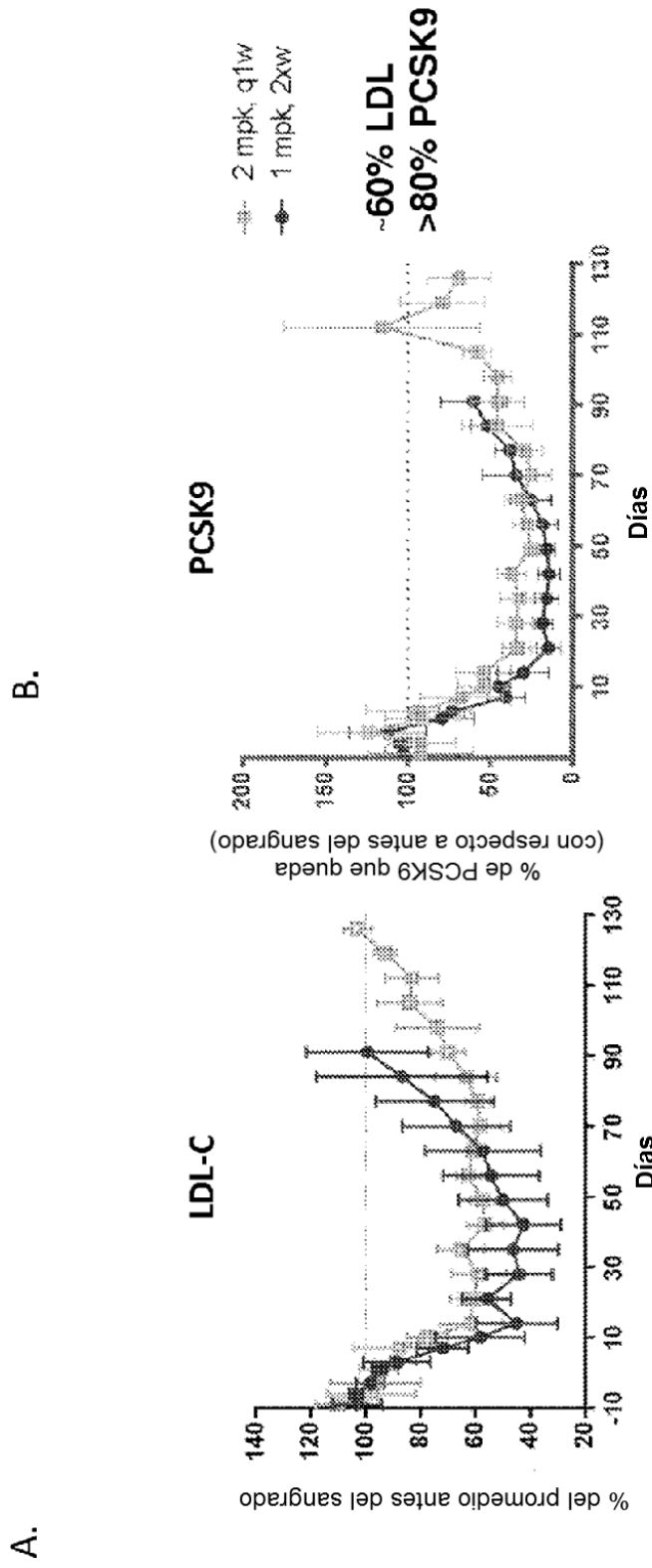


Figura 16

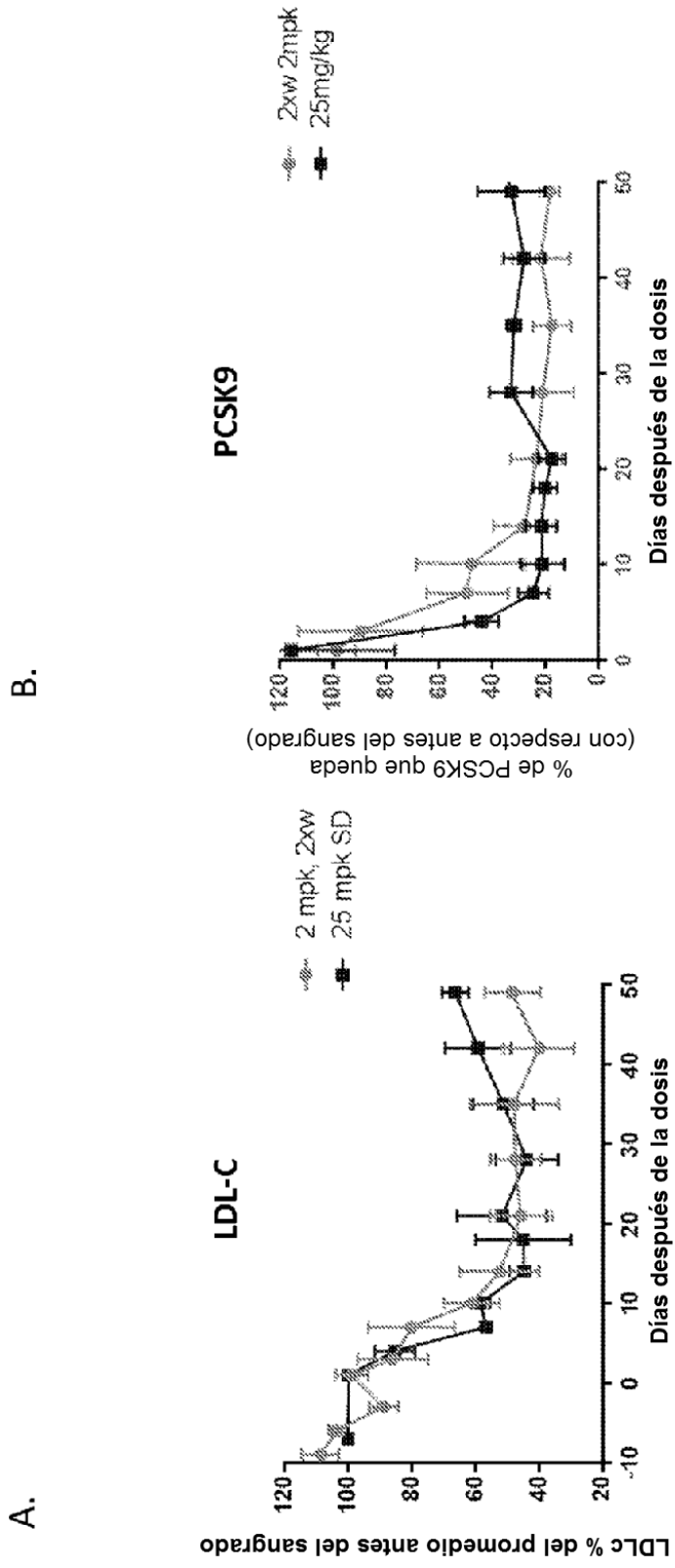


Figura 17

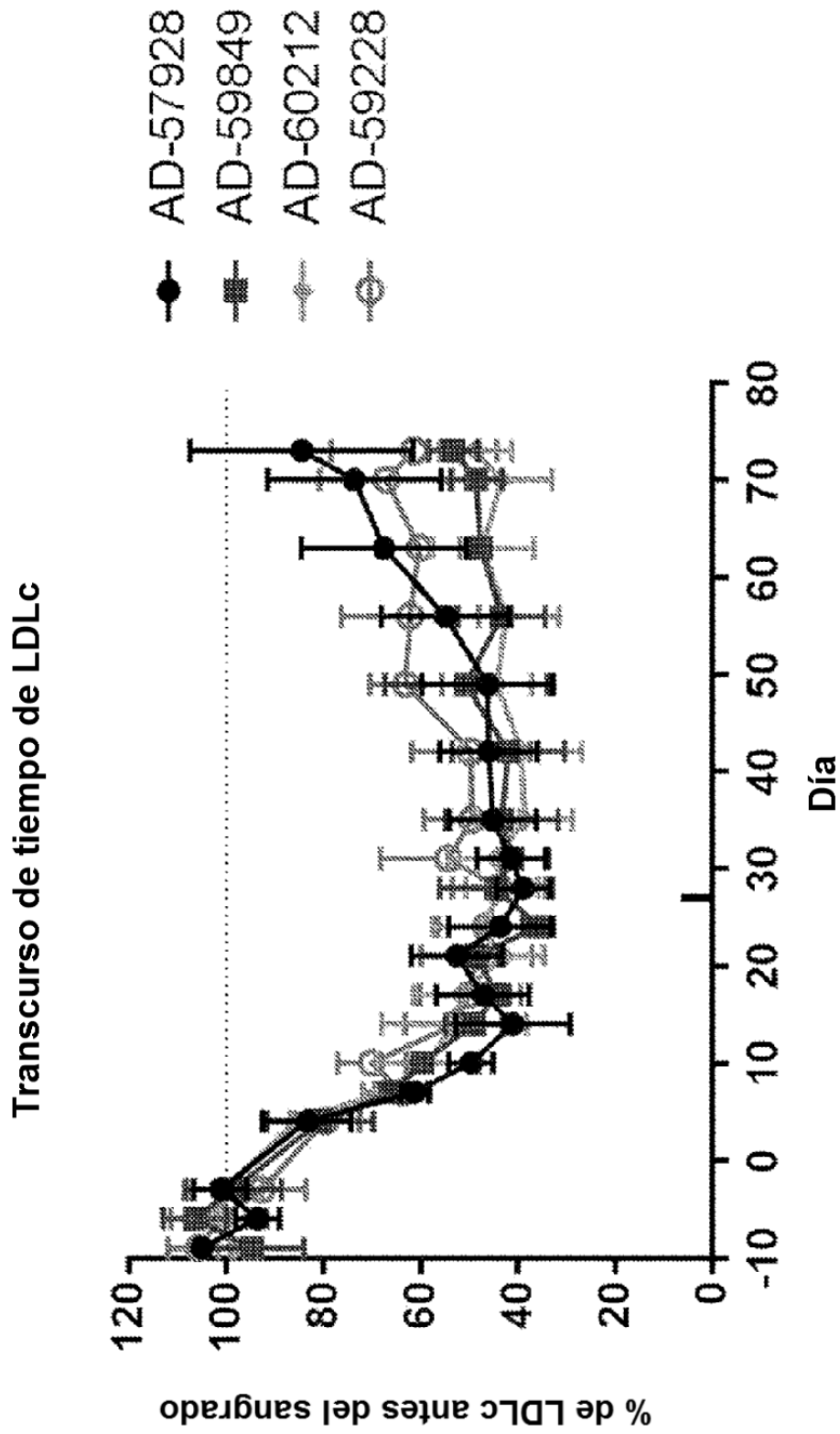


Figura 18

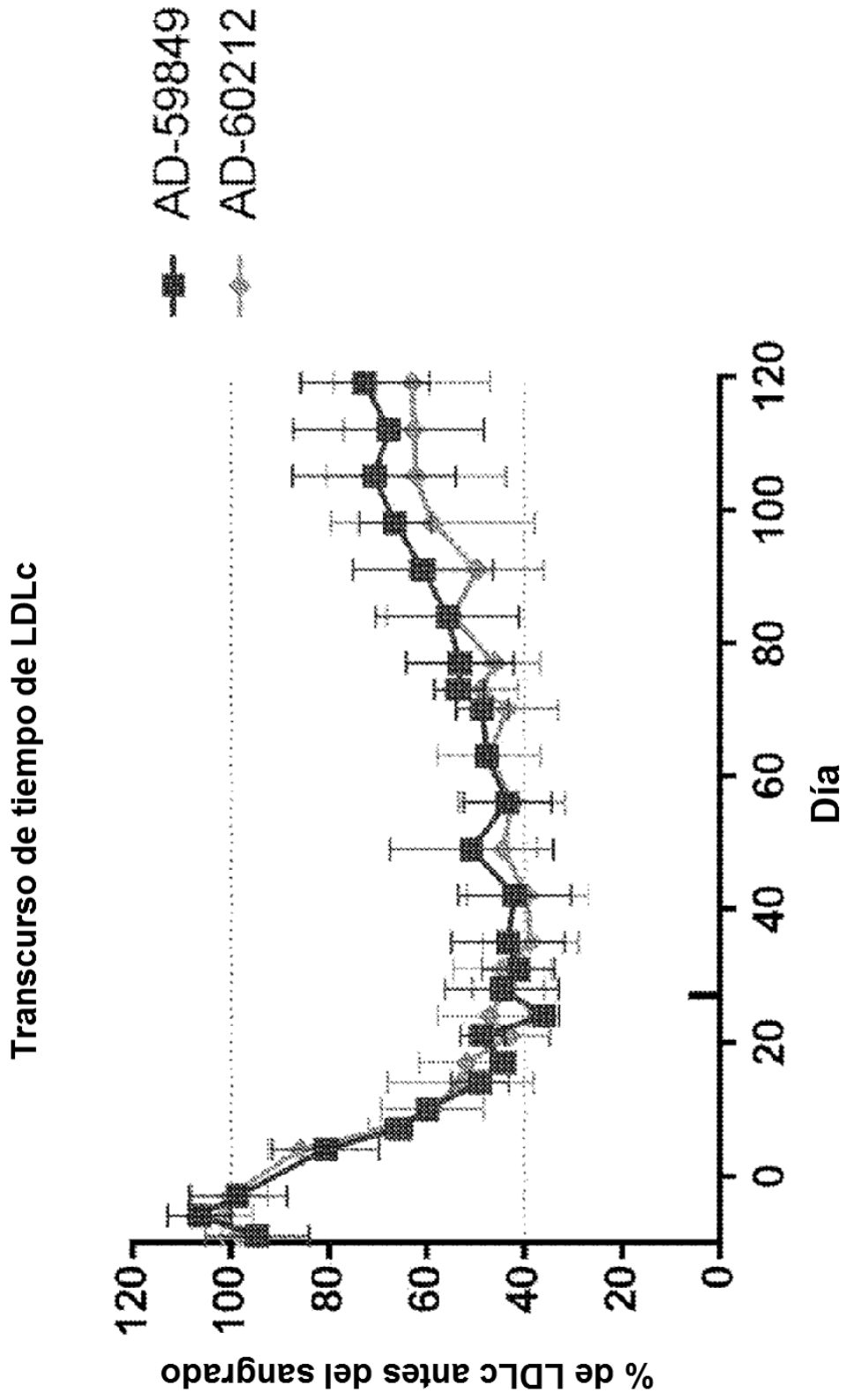


Figura 19